

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1933-1934

N°

197

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Marguerite Marie Christine Simone GOTHIE

LICENCIÉE ÈS SCIENCE

née le 19 août 1905, à Parignargues (Gard)

Sur les constituants protidiques du sang circulant, Contribution à l'étude des œdèmes, en particulier des œdèmes hépatiques

*Travail du Laboratoire de Médecine expérimentale et
comparée et du Service du Professeur N. FIESSINGER,
à l'Hôpital de la Charité.*

Président : M. NOEL FIESSINGER, Professeur

IMPRIMERIE « LABOR »
8, BOULEVARD DE VAUGIRARD, PARIS (XV°)

1934

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1933-1934

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Marguerite Marie Christine Simone GOTHIE

LICENCIÉE ÈS SCIENCE

née le 19 août 1905, à Parignargues (Gard)

**Sur les constituants protidiques
du sang circulant,
Contribution à l'étude des œdèmes,
en particulier
des œdèmes hépatiques**

*Travail du Laboratoire de Médecine expérimentale et
comparée et du Service du Professeur N. FIESSINGER,
à l'Hôpital de la Charité.*

Président : M. NOEL FIESSINGER, Professeur

IMPRIMERIE « LABOR »
8, BOULEVARD DE VAUGIRARD, PARIS (XV°)

—
1934

LE DOYEN : M. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	ROUVIERE.
Physiologie	PROUST.
Physique médicale	BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	DEBRE.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale	BEAUDOIN.
Pathologie chirurgicale	CLERC.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	ROUSSY.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	LOEPER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

Neurologie et Psychiatrie	MM.
Pathologie médicale	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale	BENARD Henri.
Pathologie médicale	BERNARD Etienne.
Pathologie chirurgicale	BOULIN.
Histologie	BROCQ.
Pathologie médicale	BULLIARD.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHABROL.
Physique	CHEVALLIER.
Pathologie médicale	DOGNON.
Urologie	DONZELOT.
Parasitologie	FEY.
Bactériologie	GALLIARD.
Pathologie chirurgicale	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale	GATELLIER.
Physiologie	de GAUDART d'ALLAINES.
	GAYET.



Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale	HAGUENAU.
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie pathologique	HUGUENIN.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique	LABBE (Henri).
Obstétrique	LACOMME.
Obstétrique	LANTUEJOL.
Pathologie médicale	LAROCHE (Guy).
Pathologie expérimentale	LEMAIRE.
Pathologie chirurgicale	LEVEUF.
Pharmacologie	Mlle J. LEVY.
Neuro-psychiatrie	LEVY-VALENSI.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Pathologie médicale	MOUQUIN.
Anatomie pathologique	OBERLING.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIE.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Physiologie	RICHEL.
Chimie biologique	SANNIE.
Pathologie chirurgicale	SENEQUE.
Dermatologie et syphiligraphie	SEZARY.
Pathologie expérimentale et comparée	TROISIER.
Pathologie médicale	TURPIN.
Ophtalmologie	VALLERY-RADOT (Pasteur).
Obstétrique	VELTER.
Pathologie chirurgicale	VIGNES.
	WILMOTH.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

Pathologie chirurgicale	MM.
Pharmacologie	ALGLAVE.
Physiologie	BUSQUET.
Anatomie pathologique	CHAILLEY-BERT.
Parasitologie	LEROUX.
Physique	NEVEU-LEMAIRE.
	ZIMMERN.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE, A TITRE PERMANENT

Clinique médicale	MM.
Clinique médicale	ABRAMI.
Clinique médicale	CHIRAY.
Clinique médicale	DUVOIR.
Clinique chirurgicale	BASSET.
Clinique chirurgicale	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.
Clinique obstétricale	GUENIOT.
Clinique obstétricale	LE LORIER.
Clinique obstétricale	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale	METZGER.

V. — CHARGES DE COURS

Education physique	MM.
Stomatologie	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique	FREY.
Puériculture	LEDoux-LEBARD.
	WEIL-HALLE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

*en témoignage de ma fidèle affection
et de ma gratitude.*

A MES FRERES

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

M. le Professeur NOEL FIESSINGER

Médecin des Hôpitaux.

Professeur de pathologie expérimentale et comparée.

Qui nous a fait le grand honneur d'inspirer et de présider cette thèse. Maître indulgent, conseiller inlassable, il nous a sans cesse guidé avec bienveillance dans notre travail. En témoignage de notre profonde admiration et de notre gratitude.

INTRODUCTION

Nous avons voulu, dans ce travail, rechercher par quels mécanismes se forment, se maintiennent et se résorbent les œdèmes; question qui semble intéresser tout spécialement à notre époque les cliniciens et les physico-chimistes français ou étrangers; et qui, malgré le nombre de recherches, de travaux, de théories qu'elle a suscités, garde presque entier le mystère de son mécanisme.

Suivant l'orientation générale actuellement en cours, nous nous sommes tout spécialement attachés à l'étude de la fraction protidique; nous avons pratiqué sur elle de nombreuses évaluations en clinique étayées par quelques données d'ordre expérimental, que nous avons eu le privilège de pouvoir pratiquer dans le service et le laboratoire de notre Maître, le Professeur Noël FIES-SINGER, sous sa constante direction et puissamment aidée de ses conseils bienveillants et éclairés.

Nous concevons dans ce travail cinq parties :

Tout d'abord, après une étude historique sommaire, afin de nous rendre compte de l'état actuel de la question, nous avons exposé les techniques employées avec les raisons qui nous ont fait choisir ou repousser telles ou telles d'entre elles.

Constatant la nécessité de mettre la question sur un plan défini, et afin de savoir à quelle partie des constituants plasmatiques nous avions à faire, nous avons cherché à étudier les protides du sang circulant, qualitativement et quantitativement, l'importance relative de chacun d'eux, ce que nous pouvions connaître de leur métabolisme et de leur genèse.

Dans une partie toute clinique, nous avons envisagé, avant de nous adresser aux cas pathologiques, les teneurs normales des protides afin de mieux constater leurs variations physiologiques ou mécaniques, et leurs altérations lors de l'atteinte du foie. Quelques rares observations se rapportent à des rénaux et autres maladies.

Considérant un organisme sain, nous avons, par l'expérimentation sur le chien, essayé d'imposer des variations dans la protidémie pour voir comment l'organisme se comportait en présence d'un déséquilibre primitif et unique à l'origine.

Tout cet ensemble de travaux nous a conduit à des constatations qui nous ont semblé intéressantes à signaler; et nous avons essayé d'exprimer nos conceptions sur des facteurs prenant part à la production d'œdème et sur quelques variétés de rétentions acqueuses qui, si elles ne s'observent pas d'une manière pure, peuvent entrer en cause dans ces syndromes cliniques si fréquents et contre lesquels, par suite de notre ignorance à leur sujet, nous n'opposons que de faibles influences thérapeutiques.

Nous n'avons pas la prétention d'épuiser un sujet d'une telle complexité, nous avons voulu, simplement faire une synthèse de l'ensemble de nos recherches, et nous tenons à remercier ici tous ceux qui nous ont aidée de leur compétence ou de leur zèle dans ce travail.

M. Maurice HERBAIN, à qui nous devons un certain nombre de nos dosages,

M^{me} le Docteur C. M. LAUR, qui nous a aidée dans notre bibliographie,

M^{me} DE MONTGOMÉRY, chef de laboratoire à Lariboisière, à qui nous devons les coupes histologiques de la partie expérimentale,

et tous ceux qui ont prêté leur concours assidu, tant au cours de l'expérimentation que dans la clinique.

I. — HISTORIQUE

Dès l'antiquité, on reconnaissait à l'œdème deux causes :

L'inflammation, avec sa triade symptomatique de douleur, chaleur, tumeur, et l'obstacle veineux, comme le prouve le nom que le mythe ancien décernait au fils de Laïus, roi de Thèbes, qui, pour avoir été recueilli par des bergers, pendu à un arbre par un pied serré d'un lac, fut dénommé Œdipe (pied enflé).

Il faut arriver jusqu'au début du XIX^e siècle, pour voir se modifier ces idées et se dessiner une orientation nouvelle.

BRIGHT et CHRISTISON en Angleterre, RAYER en France, pensent à la possibilité d'une intervention rénale dans la production de l'œdème. A la même époque, MAGENDIE, à la suite de nombreux travaux expérimentaux, commence à avoir une conception beaucoup plus scientifique des phénomènes vitaux ; il nie leur essence mystérieuse et spécifique, et, de 1836 à 1842, dans une série de leçons sur les « Phénomènes physiques de la vie » oriente les chercheurs.

Au cours de ses travaux physiologiques, il conçoit la réalité de la membrane vivante et le rôle qu'elle doit jouer dans les échanges humoraux, mais ne parvient pas encore à élucider certains phénomènes mystérieux, qui, plus tard, purent se rattacher à un mécanisme osmotique.

Dans des travaux contemporains de ceux de MAGENDIE, DUTROCHET, vers 1820, découvre et met au point la question de l'osmose cristalloïde et conçoit le rôle de cette force dans les échanges liquidiens de la cellule ; il cherche à appliquer les lois physiques et chimiques aux phénomènes vitaux, et contribue avec MAGENDIE à don-

ner à la question de l'œdème une orientation toute nouvelle et physico-chimique.

Mais, l'impulsion si radicalement neuve donnée par ces auteurs, n'est pas suivie, et la question retombe dans l'ombre jusqu'en 1850 où MONNERET signale l'existence d'œdèmes hépatiques non imputables à une compression par l'ascite; question bien mise au point, quelques années plus tard, par HANOT.

La conception génétique de l'œdème se modifiait; à côté de l'œdème de causes mécanique et inflammatoire, venaient se ranger des œdèmes rénaux et hépatiques; et ces anomalies du métabolisme de l'eau semblaient imputables à des phénomènes physico-chimiques réglant les échanges acqueux entre le sang et les tissus interstitiels.

C'est STARLING, en 1896 qui démontre, dans une expérience cruciale, la présence, dans le sang circulant, d'une force agissant avec une intensité suffisante pour arracher de l'eau à une solution saline hypertonique, contrairement à ce que faisaient prévoir les constatations de DUTROCHET. Cependant, dans un osmomètre obturé par une membrane péritonéale imbibée de gélatine, il vérifie l'analogie de cette force avec la tension osmotique des cristalloïdes. Cette force, d'origine encore mal précisée, développée par des solutions protidiques, mesure l'affinité de ces corps pour l'eau; c'est une véritable force d'imbibition, et, pour rappeler ce fait, SCHADE propose de l'appeler tension onkotique, réservant la désignation de tension osmotique à la force décrite par GRAHAM et DUTROCHET et applicable aux cristalloïdes seuls.

Dès ce moment, la question des œdèmes rallie deux opinions distinctes :

1° L'une, faisant jouer un rôle prépondérant aux forces osmotiques proprement dites : c'est la conception de WIDAL qui a eu le grand mérite d'avoir fait accomplir un pas sérieux dans l'étude des rétentions chlorurées, et fait rentrer la question dans le domaine des faits avec des conséquences pratiques. En 1902, ACHARD

et LÆPER montrent la rétention de chlorure de sodium chez les œdémateux, mais c'est WIDAL avec ses collaborateurs qui met la question au point (WIDAL et JAVAL). WIDAL, LEMIERRE et JAVAL montrent le balancement entre la rétention d'eau et un régime chloruré ou déchloruré, mais WIDAL n'attribue à aucun des constituants du NaCl un rôle prépondérant, et, avec LEMIERRE et A. WEIL, il montre que les divers sels de sodium ont une action non proportionnelle à leur teneur en sodium.

C'est l'école de BLUM qui accorde à l'ion Na, considéré comme relativement autonome, toute l'importance (MAGNUS-LÉVY et BLUM). Marcel LABBÉ provoque des œdèmes avec le bicarbonate de soude. ACHARD et PAISSEAU avec le sulfate, HAUSKNECHT avec le phosphate, et MAURIAC et AUBEL avec toute une série de sels de Na.

Ces expériences attribuent donc l'action hydropigène à l'ion Na, cependant pour AUDEL et MAURIAC, c'est tout l'équilibre minéral du sang et des tissus qui se trouve perturbé.

2° L'autre, s'attachant au maximum aux forces onkotiques du plasma et des espaces interstitiels, néglige en grande partie l'équilibre minéral.

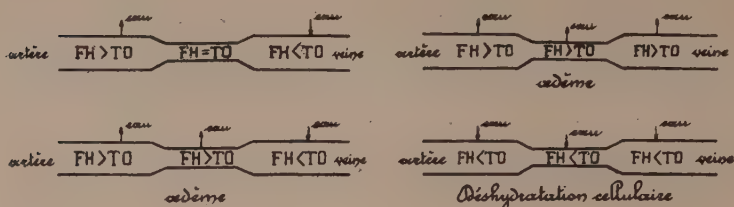
Toute une série de travaux sur l'hypoprotidémie totale, le déséquilibre protidique ou lipoprotidique considèrent ces phénomènes comme générateurs de troubles du métabolisme hydrique, envisageant la chute de la tension onkotique du sang comme cause d'œdème. Nous ne saurions ici citer tous les auteurs qui se sont attachés à cette question; une revue générale en est faite par GOVAERTS au XIX^e Congrès de médecine française, et par Robert WALLICH dans sa thèse.

Le déséquilibre minéral ne serait ici qu'une conséquence du désordre colloïdal.

La membrane capillaire, à l'exception des capillaires hépatiques et intestinaux, jouerait, d'après KROGH, comme une membrane hémiperméable laissant libre passage aux cristalloïdes et à l'eau, et retenant les colloïdes qui, dès lors, développent, à l'intérieur des capillaires,

une force onkotique suffisant à équilibrer la force hydrostatique dans le maintien de l'équilibre hydrémique.

Les forces agissant à l'intérieur des vaisseaux seraient, l'une mécanique, force hydrostatique (FH) due à la tension artérielle; l'autre, d'ordre physico-chimique, la tension onkotique (TO), et BERGER, d'après les travaux de BAYLISS, a schématisé l'ensemble du jeu de ces deux forces dans des croquis très suggestifs que nous reproduisons ici.



On conçoit donc la formation d'un œdème mécanique par augmentation de la tension hydrostatique (FH) exagérant le passage de l'eau hors des vaisseaux,

d'un œdème physico-chimique avec baisse de la tension onkotique (TO) et réabsorption moindre d'eau.

Ces conceptions restèrent jusqu'à ces dernières années dans le domaine des hypothèses : hypothèses séduisantes au point de susciter de nombreuses recherches, qui eurent pour résultat une confirmation au moins apparente des faits entrevus par STARLING et BAYLISS.

WHITE mesure la tension onkotique du sang de grenouille et LANDIS, grâce à la micro-instrumentation de CHAMBERS, constate que dans les capillaires veineux du mésentère, la tension hydrostatique est de quelques centimètres d'eau inférieure à la pression onkotique, ce qui expliquerait la réabsorption prévue par le schéma de BERGER au niveau des capillaires veineux.

SCOTT montre que tout abaissement de tension artérielle entraîne une prépondérance du facteur physico-chimique, et, par suite, une hydrémie.

GOVAERTS, dans les grandes hémorragies, constate que

la déplétion protidique permet aux solutions salines de quitter rapidement la circulation et, pour rétablir le volume sanguin, la nécessité d'injecter dans les vaisseaux des solutions colloïdales capables de développer par elles-mêmes une tension onkotique suffisante.

DIETER mesurant la pression capillaire, la tension de l'humeur acqueuse, la tension onkotique, arrive à prouver, tant dans l'œil normal que dans l'œil glaucomateux, la réalité de l'expression.

Pression capillaire = Tension onkotique + pression hydrostatique.

Toutes ces constatations amenèrent les auteurs à laisser dans l'ombre les anciennes conceptions osmotiques et à nier l'action basale des sels minéraux et le rôle de la rétention chlorurée à l'origine des œdèmes.

Pour faire pénétrer toutes ces données théoriques dans le domaine clinique, divers auteurs mesurèrent la tension onkotique, sur des sujets normaux ou non, porteurs ou non d'infiltration du tissu cellulaire sous-cutané. Ces mesures furent faites soit par évaluations directes de la tension onkotique, comme dans les travaux de KROGH, HAGEDORN, RASSMUSSEN, GOVAERTS, SCHADE et CLAUSEN et d'autres encore, soit par dosage des corps tensio-actifs : Von FARKAS montre que, parmi les protides sanguins, seules les fractions albumine et globuline développent une tension onkotique importante dans les conditions de pH du sang, le fibrinogène, au contraire, ayant une action négligeable. En France et à l'étranger, toute une série de travaux étudient la teneur en protides du sang circulant dans les divers états pathologiques. WALLICH, réunissant ses recherches personnelles à tout l'apport de nombreux auteurs, classe les états pathologiques en deux groupes distincts :

- les hydrostables à tension onkotique normale ou forte,

- les hydrolabiles à tension onkotique abaissée :

 - soit par diminution du total protidique,

 - soit par augmentation relative ou absolue de la globuline avec une teneur basse en albumine,

la globuline développant, de par les dimensions de sa molécule, une tension onkotique quatre fois moindre que celle des albumines. GOVAERTS donne, en effet, pour valeur de la tension onkotique d'une solution à 1 % :

d'albumine	7,54
de globuline	1,95

MAYER et SCHAEFFER insistent sur l'action des lipides et tout spécialement sur l'équilibre cholestérol/acides gras rappelant les constatations de FONTÈS sur la puissance d'imbibition du complexe axonge-cholestérol, proportionnelle à sa teneur en cholestérol.

LAUDAT insiste sur l'importance du coefficient lipocytaire; ACHARD, RIBOT et LEBLANC sur l'indice lipémique et MACHEBŒUF et WAHL émettent la possibilité de l'existence de complexes protido-lipidiques fortement hydrophiles, dans certains états œdémateux accompagnés de lipémie, comme dans la néphrose lipoïdique.

Cependant, certaines constatations thérapeutiques (WALLICH) sur l'action du régime déchloruré, et expérimentales (L. LEITER), amenèrent ces auteurs à admettre une actions mixte osmotique et onkotique : l'organisme en hypoprotidémie ne pouvant résorber le liquide interstitiel qu'avec un régime déchloruré, et accumuler de l'œdème que s'il peut disposer d'une quantité suffisante de chlorure de sodium et d'eau.

Certains auteurs, dans une orientation toute différente, constatant qu'entre sang et tissus il y a quelque chose qu'on néglige trop souvent, cherchèrent dans des altérations des parois capillaires une des causes de l'œdème. BOUCHARD, HANOT et GILBERT; HERSCHER, signalent des altérations au niveau des capillaires aboutissant chez les hépatiques aux taches rubis, varicosités et nævi capillaires. FIESSINGER et DIACONESCU étudient d'une manière plus serrée les causes hémorragiques des hépatiques et concluent, en l'absence de lésion nette de la crase sanguine, à une altération de la paroi capillaire.

Connaissant ces troubles dans la résistance des parois devant l'hémorragie, FIESSINGER, OLIVIER et SANDOR

recherchent si elles ne se laisseraient pas plus aisément traverser dans les échanges liquidiens du plasma vers les tissus, et mettent ce phénomène en évidence dans le test de transsudation.

Chez le chien en état d'hypoprôtidémie, FIELD et DRINKER montrent l'exagération de perméabilité capillaire et en font une des causes de l'œdème observé parfois chez ces animaux.

II. — TECHNIQUES

Dosage des Protides sanguins

Les protides ont été dosés par la méthode de MACHE-BŒUF dont tous les détails sont rapportés dans la thèse de Robert WALLICH.

Les albumines plasmatiques sont séparées des globulines par le fait de l'insolubilité des globulines en présence de sulfate d'ammoniaque neutre à demie saturation. Pour cela, on prend cinq centimètres cubes de sérum sanguin séparé des éléments figurés par centrifugation; après adjonction d'un égal volume de sulfate d'ammoniaque saturé neutralisé au bleu de bromothymol, et mélange homogène, on pratique une centrifugation énergique (7.000 tours) pendant vingt minutes jusqu'à sédimentation totale des globulines; on décante dans un becher de cent centimètres cubes la liqueur surnageant contenant les *albumines*.

Le culot est remis en solution dans cinq centimètres cubes d'eau distillée et reprécipité par un égal volume de solution saturée de sulfate d'ammoniaque afin de récupérer les albumines que le précipité aurait pu entraîner.

Après une seconde centrifugation, la solution est ajoutée à la première et les globulines mises en solution acquiesse dans un becher de cinquante.

Les deux solutions protidiques sont additionnées de quatre volumes d'alcool et portées pendant dix minutes à l'ébullition au bain-marie bouillant, puis décantées sur un filtre buchner portant deux papiers filtres rigoureusement équilibrés à la balance de précision.

Le précipité est lavé par deux fois à l'éther sulfurique

pour entraîner les lipides, puis à l'eau bouillante jusqu'à entraînement complet du sulfate d'ammoniaque, ce dont on peut se rendre compte à l'aide de la solution de chlorure de baryum.

Les filtres sur boîte de Pétri sont portés à l'étuve et séchés à 80° ou 100° pendant quatre heures, puis pesés sur la balance de précision; les deux papiers filtres sont placés chacun sur un plateau de la balance et le poids du précipité est lu directement à l'échelle, le résultat rapporté au litre.

Discussion de la méthode :

Cette méthode, assez rapide, présente l'avantage d'obtenir une précipitation totale des protéides par suite de l'action énergique de l'alcool bouillant, action suffisante pour détruire les liaisons lipoprotéidiques qui existent dans le sérum.

Les dosages pratiqués en doubles nous ont donné des résultats très fidèles et d'une sensibilité très suffisante, étant donné les variations énormes de la protidémie considérée chez des sujets différents; sa sensibilité, étant donné les faibles quantités de sérum employées, doit être considérée comme de 2 % (c'est-à-dire de 2 gr. pour 100 gr. de protides).

Elle présente de plus l'avantage de donner une pesée directe des fractions albuminoïdes envisagées, sans rien prévoir de leur constance dans la teneur en N de ces molécules.

Indice Réfractométrique

Cet indice a été recherché d'une manière régulière avec le réfractomètre d'ABBE qui permet :

- 1) d'utiliser de très faibles quantités de sérum (0 cc. 2 environ) ;
- 2) d'opérer en lumière blanche;

3) d'obtenir une sensibilité très suffisante pour l'examen des sérums.

Discussion de la méthode :

L'indice de réfraction est une valeur intéressante à étudier comme nous le verrons dans la suite de ce travail, mais il ne semble pas devoir être considéré comme influencé d'une manière unique par les protides sanguins comme les tables de REISS le font prévoir. En effet :

Les sels minéraux agissent sur l'indice de réfraction d'une manière non négligable : une solution isotonique du type Locke présente un indice de réfraction de 1.3343, soit une augmentation de 0,0013 sur l'indice de réfraction de l'eau distillée à 15°, l'homologant à un liquide d'œdème pouvant contenir jusqu'à 5 gr. d'albumines.

Les protides agissent chacun suivant leur molécule propre : les globulines étant plus réfringentes que les albumines, c'est-à-dire que l'indice de réfraction sera influencé par le rapport A/G, comme nous l'avons constaté dans plusieurs observations dont voici trois séries de chiffres :

Indice de réfraction	Albumine + globuline	A — G	Albumine 0/00	Globuline 0/00
		—	—	—
1.3505	69	0,7	29	40
1.3478	64	0,5	23	41
1.3460	69	1,50	41,5	27,5

ces chiffres ayant été obtenus chez le même malade, à des moments différents, il ressort que l'examen réfractométrique ne peut servir à évaluer les variations de la protidémie chez un même individu. Dès 1907, ce fait avait été signalé par CHIRAY et DEMANCHE.

Les Lipides dont l'importance et les variations dans le sang circulant ont été signalées par MACHEBŒUF, agis-

sent pour une part importante sur l'indice de réfraction.

GUILLAUMIN, WAHL et M^{lle} LAURENCIN; ACHARD, BARIETY et CODOUNIS mettent en valeur cette cause d'erreur.

Nous avons nous-même mesuré l'indice de réfraction des lipides extraits d'un sérum et avons obtenu comme indice de réfraction à 42° centig. $I_R = 1,4885$.

Lipides totaux

Les Lipides totaux, lorsque nous les avons étudiés, ont été dosés par la méthode de GRIMBERT, LAUDAT et WEIL par épuisement alcool-éthéré.

Dans un flacon émeri de 250 cm³ à large ouverture, on prend 20 cm³ de sérum avec 100 cm³ d'alcool à 95; après 12 heures de repos; le liquide est filtré sur une cartouche en cellulose d'un appareil de Kumagava et la partie filtrée est mise à part; toute la partie protidique coagulée par l'alcool est entraînée dans la cartouche de cellulose qui est placée dans l'extracteur; dans le ballon de l'appareil à extraction, on place 60 à 70 cc. d'alcool à 95 et on poursuit l'extraction à chaud pendant 8 à 10 heures.

La liqueur alcoolique qui a entraîné les lipides est jointe à celle déjà obtenue au début du dosage, et évaporée au bain-marie sous pression réduite et à température peu élevée (45 à 60°) afin d'altérer le moins possible les lipides, et d'assurer leur dissolution dans l'éther. Sécher à l'étuve à 50° pendant 48 heures.

Le résidu est épuisé par l'éther anhydre; les solutions éthérées sont centrifugées et décantées, l'éther étant réuni dans une fiole de verre de Bohême tarée, est évaporé sur un bain d'eau tiède puis séché à 50°; le résidu est repris à l'éther anhydre pour s'assurer de sa par-

faite solubilité, centrifugé, décanté, évaporé, séché puis pesé.

Le résidu obtenu contient les graisses neutres, les acides gras, les phospholipides, le cholestérol libre et combiné.

Cette méthode, par suite des nombreux épuisements qu'elle nécessite, ne peut donner qu'une sensibilité relative et ne peut être considérée exacte qu'à 20 % près.

Cholestérol

Le cholestérol a été dosé par la méthode de GRIGAUT : le cholestérol, libéré des complexes dans lesquels il entre, par l'alcool sodé, passe en solution dans l'éther, puis est dosé colorimétriquement d'après la coloration de LIEBERMANN.

Dans une ampoule à décantation de Grigaut, on place 2 cc de sérum et 13 cc d'alcool sodé; puis, après mélange parfait, 15 cc d'éther sulfurique. Retourner plusieurs fois l'ampoule jusqu'à disparition du louche; décanner la partie inférieure.

Laver par deux fois avec 10-15 cm³ d'eau distillée, et décanner.

Le cholestérol reste en solution éthérée qui est évaporée puis mis en solution chloroformique; qui, en présence d'anhydride acétique (2 cc.), et d'acide sulfurique concentré (V gouttes), donne une coloration verte qui est comparée au colorimètre de Dubosc avec la coloration obtenue de la même manière à partir d'une solution chloroformique étalon de cholestérol.

Discussion de la méthode :

Cette méthode présente deux causes d'erreur non négligeables dans le fait que :

1) Dans la séparation des liquides, une faible quantité de cholestérol est entraînée;

2) La comparaison avec la solution étalon est quelquefois troublée par une sur-coloration du liquide à examiner, par suite de la présence de corps pigmentés, solubles dans l'éther.

Cependant, la précision de cette méthode est très suffisante en clinique, et la réaction présente l'avantage d'être d'une réalisation facile et rapide.

III. — CONSTITUANTS PROTIDIQUES

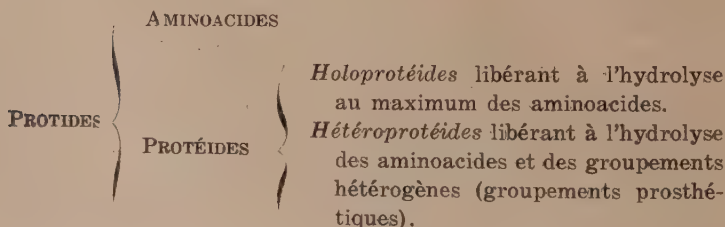
Nous tenons, dans ce chapitre, à exposer ce que nous savons des protides sanguins, de leur constitution, de leur poids moléculaire, des diverses propriétés qui permettent de les grouper en espèces différentes, de leur genèse, afin de poser nettement la question du point de vue chimique. Nous rappellerons quelques propriétés élémentaires de ces corps organiques du point de vue physico-chimique, données qui nous ont semblé nécessaires à la compréhension générale de ce travail.

Définir nettement des corps encore mal connus dans leur structure et dans leur composition élémentaire, est, à coup sûr, une tâche ardue, aussi, nous nous bornerons à quelques éclaircissements sommaires.

Nous avons parlé de *Protides*, comprenant sous cette dénomination tout un ensemble de corps que la nomenclature ancienne nommait substances albuminoïdes, puis matière protéique, avec toute l'imprécision que comportait cette classification.

Les protides sont des corps azotés de poids moléculaire élevé, dans la constitution desquels entrent des chaînes d'amino-acides (Protéides), les amino-acides eux-mêmes se trouvent englobés sous le même nom générique, alors qu'autrefois on ne savait où les ranger.

On a donc :



Dans le sang circulant se trouvent plusieurs classes de protides :

Les séro-albumines,
séro-globulines,
fibrinogènes,
nucléoprotéides en quantité faible,

et, si on conçoit, le terme de protide dans toute son extension, il faut, en outre, signaler :

des polypeptides,
de la créatine et de la créatinine,
des amino-acides,

tous produits d'anabolisme et de catabolisme des protéides.

De plus, dans la constitution des éléments figurés, on ne peut passer sous silence l'hémoglobine accompagnée de nucléoprotéides.

Caractéristiques de ces corps :

1) *Groupe des albumines* : les différents groupements protéidiques ont été séparés les uns des autres par des caractères de précipitabilité.

Les *albumines* sont solubles dans l'eau, les acides et les alcalis dilués, ne précipitent dans le sulfate d'ammonium qu'entre les concentrations 6,4 et 9 (c'est-à-dire lorsque dans 10 cc. de la solution totale il y a autant de sulfate d'ammonium que dans 6 cc. 4 à 9 cc. de solution saturée de ce sel) et dans certaines limites de pH.

Par des caractères secondaires de précipitabilité, suivant les concentrations salines et suivant les pH, on distingue plusieurs classes d'albumines, les albumines α β γ .

2) *Groupe des globulines* : insolubles dans l'eau pure, mais solubles en présence d'une faible quantité de sel neutre, les globulines sont précipitées par le sulfate d'ammonium entre les concentrations 2,5 et 4,6; ces globulines présentent des caractères acides, par suite de la prédominance des groupements carboxylés sur les groupements aminés.

Par des caractères secondaires de précipitabilité, on distingue quatre globulines : la pseudo-globuline, l'euglobuline, l'acéto-globuline et la fibrino-globuline.

Le fibrinogène, par suite de ses caractères de précipitabilité, entre normalement dans le groupe des globulines; cependant, son autonomie physiologique et ses caractères de séparation spontanée permettent de lui laisser son indépendance fonctionnelle, et de l'exclure de ce groupe; cependant, le fibrinogène, en se précipitant en fibrine, se dédouble en laissant dans le sérum la fibrino-globuline.

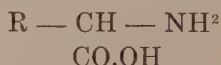
Les globulines présentent des dimensions moléculaires bien supérieures aux albumines et tandis que, d'après SÆRENSEN, la masse moléculaire des albumines est 45.000, la masse moléculaire des euglobulines s'élève à 140.000, soit trois fois plus.

Nous n'envisagerons d'ailleurs pas, dans ce travail, les protides autres que les albumines et les globulines; car, si les amino-acides et surtout les polypeptides ont un rôle à jouer dans certains états pathologiques, comme l'a mis en valeur Noël FIESSINGER, ils ne semblent avoir qu'une action minime dans la régulation acqueuse de l'organisme.

CONSTITUTION ÉLÉMENTAIRE DES PROTIDES SANGUINS.

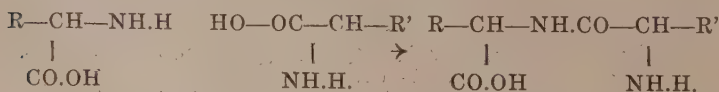
Les protides sanguins sont de grosses molécules azotées, formées en grande partie d'acides-amino.

La formule générale d'un acide-amino peut s'écrire :



ces corps possédant à la fois la fonction aminée $-\text{NH}^2$ et la fonction carboxylée $-\text{CO.OH}$.

Deux de ces acides-amino peuvent s'unir avec élimination d'eau et formation d'une amide.



Lorsqu'un grand nombre d'acides-amino sont ainsi

ciés trois à trois, formeraient des chaînes benzéniques, et, en s'hydrolysant suivant AB, ces noyaux oxypyrroniques libèrent des amino-acides.

Ces quelques mots sur la constitution intime des protides, pour montrer que nous ne saurions, en aucune façon, prendre pour test de constitution d'une albumine ou d'une globuline sa composition chimique; mais que nous nous voyons obligés de les caractériser uniquement par les procédés de séparation que nous avons employés, c'est-à-dire :

Tout ce qui, du sérum, précipite par le sulfate d'ammonium à demie saturation à pH voisin de 7, nous le rangeons, avec WALLICH, dans la classe des globulines.

Tout ce qui, restant en solution dans le sulfate d'ammonium à demie saturation est précipitable par l'alcool bouillant, nous l'admettons comme albumine, sans chercher à discriminer les albumines α , β et γ , ni les globulines entre elles.

Cependant, les travaux de METZGER, de BONOT et CAHN nous laissent prévoir une variabilité dans la composition des albumines et des globulines considérées globalement, soit dans les états physiologiques (globulines), soit dans les états pathologiques.

METZGER, en effet, signale que, lorsque le rapport albumine/globuline (A/G) est inversé, le rapport cystine/tryptophane des albumines tend à se rapprocher de celui observé dans les globulines; donc on est amené à admettre que, dans certains états pathologiques, la composition globale des albumines ou des globulines peut varier, c'est pourquoi il nous a paru préférable d'évaluer les teneurs de ces corps dans le sérum par dosage pondéral, que de calculer chaque fraction protidique à partir de sa teneur en N, comme dans la méthode de HOWE.

En effet, deux amino-acides n'ont pas, en général, la même teneur en N; tandis que l'histidine contient trois atomes d'azote pour une masse moléculaire de 155, c'est-à-dire 27 % d'N, la sérine en contient 13 % et la cystéine 11 %.

Point isoélectrique des protides.

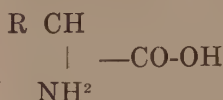
Par suite de la présence, dans la molécule, de groupements carboxylés et aminés, les protides sont des corps amphotropes; ils peuvent se comporter soit comme des acides, soit comme des bases; et, suivant la réaction du milieu, ioniser l'une ou l'autre fonction et se comporter tantôt comme un anion, tantôt comme un cation. Suivant le pH du milieu, ces corps seront acides ou basiques; il existe donc une concentration spéciale du milieu en ion H, pour laquelle ces corps seront rigoureusement neutres, ne se déplaçant dans aucun sens dans un champ électrique; pour marquer ce fait, ce point est appelé *point isoélectrique* ou pHi. A ce point, toutes les propriétés physiques et chimiques de l'ampholyte sont au minimum : viscosité, stabilité, tension oncotique, etc., et, pour des pH voisins du pHi d'un protide observé, une très faible variation dans la réaction du milieu pourra changer radicalement la constitution d'un milieu ou d'un tissu.

Mais, dans le milieu sanguin, les variations de pH peuvent être considérées comme nulles, grâce aux tampons et à la réserve alcaline; cependant, si le pH général est une constante absolue, il n'en est peut-être pas de même du pH local, du pH cellulaire, qui varie constamment, compensé par le jeu des tampons voisins.

Mais, si le pH, malgré cette restriction, peut être considéré comme rigoureusement invariable, même au cours des états pathologiques avec gros bouleversement acido-basique, il est une chose qui peut varier dans certains états morbides, c'est le point isoélectrique des protides.

A l'état normal, les albumines sont caractérisées par

un pHi voisin de pHi = 4,6 et les globulines pHi = 5,4 ; donc, dans le milieu sanguin de pH 7,3 à 38°, ces corps se comporteront comme des acides, et, suivant le schéma de LÖEB, se présenteront sous la forme :



ne pouvant se combiner qu'avec des corps à fonction basique.

Mais, pour chaque protide, le pHi est la résultante des points isoélectriques de ses divers constituants ; et, comme nous l'avons montré plus haut, étant donné les variations de la composition globales des albumines et des globulines sériques, le pHi est sujet à des variations.

Certains auteurs, comme HENDERSON, ont mis en évidence la notion de point isoélectrique résultant de l'ensemble des ampholytes du sérum et VLÈS et DE COULOMB, grâce à une technique de cataphorèse, montrent : « dans le sérum l'existence d'au moins trois points iso-
« électriques, l'un, le plus constant, voisin de pH = 5,5
« (point α), un autre, plus variable, situé entre 10 et 12
« (point β), un troisième enfin, au-dessous de 5
« (point γ) » (André DOGNON).

La constatation de ces points isoélectriques sériques, qui ne concordent avec aucun de ceux des protides sanguins, nous laisse penser à la non autonomie de ces protides, mais plutôt à l'existence de complexes à liaisons plus ou moins lâches sur lesquels nous reviendrons un peu plus loin.

« Les infections aiguës se manifestent par une disparition du point α qui s'élève probablement très au-dessus de la zone normale et qui n'y revient qu'au moment de la convalescence. »

« Dans la syphilis, il en est de même, du moins chez l'homme. — » (A. DOGNON.)

Ces déplacements des points isoélectriques sont une extériorisation très sensible de la variation des pro-

tides. AMBARD et SCHMIDT montrent les variations de ces pHi avec les états physiologiques et pathologiques.

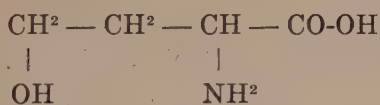
Formation de complexes protidiques :

Les protides se présentent donc comme des corps à radicaux multiples susceptibles, par suite, de donner naissance à des complexes de nature très variable :

1) Par leurs fonctions CO-OH, qui, comme nous l'avons vu, sont dissociées au maximum, ces corps peuvent former des sels en présence de bases, des amides en présence d'amines, des esthers en présence de corps à radicaux alcooliques comme en présentent les glucides, pouvant donner naissance des glycoprotéides, dont l'existence a été signalée par divers auteurs.

RIMINGTON isole un bioside azoté à partir de la globuline et de la sérum-albumine du cheval, et F. RATHERY a mis en évidence la notion et l'importance des sucres protéiniques dans le métabolisme des glucides.

2) Sur les groupements alcooliques tels qu'en présente la sérine,



peuvent se fixer des acides gras avec formation de lipides, de phospholipides donnant des phosphoaminolipides analogues à des lécithines qui peuvent contenir du cholestérol, et MACHEBŒUF a isolé, à partir des protides sériques, un complexe lécithostéroprotéidique ayant des propriétés physico-chimiques très intéressantes et comparables en bien des points aux caractères du cytoplasma.

3) Les groupements animés des protides peuvent réagir sur les groupements carboxylés avec formation d'amides.

4) On peut concevoir encore d'autres liaisons à partir des chaînes hétérocycliques, composés d'addition ou de substitution, formation d'imides ou de nitriles, etc...

Suivant les variations du pH des protides sanguins, se produiront des changements dans les valences capables de se combiner, et par suite, un bouleversement entier des complexes et de leur rôle biologique.

Il semble bien, que les constituants sanguins, tant protidiques que glucidiques, lipidiques et minéraux, affectent entre eux des liaisons plus ou moins lâches, plus ou moins stables, mettant en jeu des forces d'adsorption ou des liaisons moléculaires, mais formant en tous cas un ensemble homogène, et non un mélange hétérogène comme on a trop souvent tendance à les considérer. Un constituant ne peut être modifié seul sans une perturbation profonde de tout le complexe qu'est l'être vivant et qui, du fait qu'il vit, est en constante équilibration sous le contrôle endocrinien.

Origine des protides sanguins :

Il semble prouvé que, hors le glycocolle, la cellule animale, aussi différenciée soit-elle, est inapte à la synthèse des amino-acides, autant qu'elle est incapable d'assimiler directement les protides alimentaires.

L'organisme reformera ses protides à partir des amino-acides résultant de la digestion des protéides alimentaires, faisant un choix électif.

Les amino-acides pénètrent dans la circulation au niveau des capillaires intestinaux auxquels KROGH admet une perméabilité fonctionnelle toute spéciale.

Chaque groupe de protides semble avoir son centre génétique et sa vitesse de formation indépendants.

Cependant, certains auteurs admettent une identité d'origine, tant au point de vue topographique qu'au point de vue chimique.

HERZFELD et KLINGER ; STARLINGER. et plus récem-

ment, Albert FISCHER, font dériver les globulines des albumines.

D'après Albert FISCHER on aurait :

Sérum albumine + héparine = globuline.

L'héparine ou antiprothrombine est sécrétée par le foie; cette sécrétion pouvant être augmentée lors de l'atteinte fonctionnelle du parenchyme hépatique, entraînant l'inversion du quotient Albumine/globuline (A/G).

Pour d'autres auteurs, albumines et globulines sont deux entités indépendantes dans leur composition et leur genèse : BERGER attribue au foie et au rein le rôle primordial dans la formation des globulines, tandis que les albumines trouveraient leur origine au niveau du tissu musculaire.

KERR, HURWITZ et WHIPPLE, étudiant, après déplétion plasmatique, le mode de régénération protidique, donnent au foie le rôle prépondérant dans la reformation de tous les protides et montre les troubles de cette genèse lorsqu'il existe une altération traumatique du parenchyme hépatique; la seule différence serait dans la vitesse de formation des divers constituants et WALLICH, résumant cette opinion, conclut : « Le foie répare les pertes de l'organisme en fibrinogène en quelques heures, celles des globulines en quelques jours, celles des sérum albumines parfois en plus d'une semaine. »

Pour essayer d'éclairer la question, toute une série d'expériences ont été faites; BINET et CODOUNIS comparent les teneurs en protides du sang de la veine-porte, de la veine sus-hépatique et de l'artère hépatique.

P. ABRAMI et R. WALLICH étudient les modifications du quotient albumineux chez des lapins intoxiqués au phosphore. A. CANTO pratique des dosages sur le chien hépatectomisé.

Les résultats, dans l'ensemble, sont peu concordants.

Recherches personnelles :

Nous avons, nous-même, avec le professeur Noël FIESINGER, pratiqué des dosages sur huit chiens hépatecto-

misés en un temps par GARLING-PALMER et R. LANÇON, dont voici les résultats :

	I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
Chien 55					
Hépatectomie pure					
Avant.	1,3500	70	2,68	51	19,2
5 h. après....	1,3490	51	2,21	42	19
Chien 71					
Spléno-hépatectomie					
Avant.	1,3495	77	1,33	44	33,3
2 h. après....	1,3474	58	1,32	33	25
Chien 79					
Spléno-hépatectomie					
Avant.	1,3500	75	1,50	46	29
2 h. après....	1,3490	70	1,56	42,6	27,5
Chien 88					
Spléno-hépatectomie					
Avant.	1,3482	71,5	1,12	37,7	33,7
2 h. après....	1,3473	67	1,16	36,2	30,7
5 h. après....	1,3450	70,5	1,22	38,5	32
Chien 67					
Hépatectomie pure					
Avant.	1,3500	53,8	1,44	31,8	22
2 h. 1/2 après	1,3517	53	1,48	31	22,1
Chien 70					
Hépatectomie pure					
Avant.	1,3489	71	2,25	49	21,8
4 h. après....	1,3489	73	2,4	52	21
Chien 74					
Hépatectomie pure					
Avant.	1,3479	66	2	44	22
1 h. 1/2 après	1,3499	73	2	49	24
Chien 75					
Hépatectomie pure					
Avant.	1,3479	56,5	1,66	35	21,5
2 h. après....	1,3478	59,5	1,36	34	25

Chez les chiens 55, 71, 79 et 88, on observe, comme l'a fait CANTO, un abaissement de 5 à 40 % des protides totaux, mais avec une relative conservation du rapport A/G; cet abaissement doit être rattaché, comme nous l'avons déjà signalé, à la déplétion sanguine d'autant plus sensible que trois de ces animaux étaient au préalable splénectomisés et avaient reçu des injections de sérum.

Chez les chiens 67, 70, 74, 75, on constate une stabilité et même une augmentation des protides totaux chez le chien 74 et des globulines au numéro 75.

Les protides étant de grosses molécules à élaboration laborieuse, dans les conditions rapides et courtes de ces expériences, on ne peut entrevoir la solution du problème, l'ablation du foie ne peut se traduire par un déséquilibre protidique immédiat.

Il fallait porter nos observations sur un temps plus long; nous nous sommes alors adressés à des chiens porteurs de fistule d'Eck.

	I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
Chien 95 B					
Fistule d'Eck					
Avant.	1,3513	75	2,20	52	23
2 h. après. . . .	1,3500	73	2,25	52	21,5
6 h. après. . . .	1,3502	75,5	2,20	52	23,5
8 h. après. . . .	1,3500	74	2,25	53	21
Chien 79 B					
Fistule d'Eck					
Avant.	1,3485	67	1,2	36	31
3 jours après. .	1,3465	56,8	1,15	30,4	26,4
5 jours après. .	1,3470	52	0,80	23	29

Il semble résulter de ces expériences que l'exclusion relative du foie peut, non immédiatement, mais dans les jours suivants, abaisser le quotient albumineux.

Conclure de cela que le foie est l'organe générateur des protides, et tout spécialement des albumines, est un peu hasardeux; en effet, un chien porteur de fistule

d'Eck se trouve rapidement dans un état de cachexie tissulaire générale, et il nous a semblé intéressant de rapprocher cette observation de celle d'un chien pancréatectomisé qui a progressivement, lui aussi, présenté un état cachectique tout à fait analogue.

Chien 81 B	I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
Pancréatectomie					
Avant 8-2-33....	1,3470	59	0,86	27,5	31,5
12-2-33....	1,3450	50	0,75	21,7	28,7
3-3-33....	1,3427	40,5	0,90	19,50	21

Il est cependant important de signaler que, aussi bien dans la fistule d'Eck que dans la pancréatectomie, on constate, au point de vue anatomique, une dégénérescence importante du parenchyme hépatique.

Nous ne saurions donc ni enlever ni donner au foie un rôle prépondérant, si non absolu, dans la genèse protidique; cependant, les observations de bien des auteurs, les recherches de WALLICH et nos propres constatations montrent que le bouleversement du quotient albumineux présente une relative spécificité lors de l'atteinte du parenchyme hépatique, comme l'a mis en valeur A. CIONINI.

L'étude de l'intoxication phosphorée chez un chien permet de constater la progression des troubles dans l'équilibre protidique en même temps que l'examen fonctionnel au Rose Bengale (RB) montre la progressivité de l'atteinte hépatique.

Dates	R. B.	I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00	Observat.
13-4-32..	—	—	—	—	—	—	1 ^{re} inj. 1/2 cc.
15-4-32..	2,5	1,3480	63,6	1,74	40,5	23,1	1/2 cc.
16-4-32..	—	—	—	—	—	—	1/2 cc.
26-4-32..	—	—	—	—	—	—	1/2 cc.
29-4-32..	—	—	—	—	—	—	1/2 cc.
2-5-32..	—	—	—	—	—	—	1/2 cc.
3-5-32..	4,2	1,3474	60,75	1,59	37,5	23,25	1/2 cc.
9-5-32..	—	—	—	—	—	—	1/2 cc.

Dates	R. B.	I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00	Observat.
14-5-32..	3,82						1/2 cc.
17-5-32..		1,3470	57	1,48	34	23	1/2 cc.
23-5-32..							1 cc.
27-5-32..	3,7						1 cc.
28-5-32..	4,8						1 cc.
2-6-32..							1 cc. 1/2 ictère
11-6-32..							1 cc. 1/2
15-6-32..		1,3431	46	1,05	23,7	22,5	
16-6-32..	très amaigri. Chien tué par saignée.						

examen histologique du foie : hépatite dégénérative vacuolaire de tout le lobule; rein peu touché.

De ce faisceau d'observations, il semble ressortir que le foie joue un rôle dans la formation des protides sanguins, ou plus exactement dans la perturbation de ces protides. Ce rôle est-il direct, le foie étant l'organe générateur, ou indirect, la cellule hépatique sécrétant mal, ou laissant passer des substances toxiques, influencerait par un mécanisme peut-être voisin d'une sécrétion hormonale, la production normale des protides.

En quel point que se forment les protides, il serait intéressant de se rendre compte par quel mécanisme intime s'édifient ces grosses molécules.

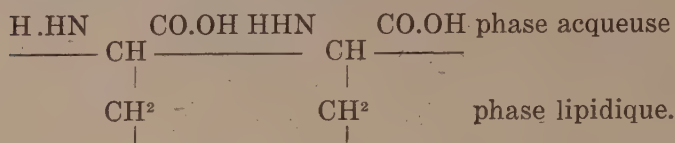
WIENER affirme, pour une synthèse organique, la nécessité d'un phénomène d'oxydoréduction; l'activation catalytique de l'oxygène et la mobilisation de l'hydrogène doivent être des phénomènes simultanés.

De plus, pour qu'une synthèse entre les constituants protidiques soit possible, il faut que les matériaux se groupent en un même point. Est-il, dans la cellule une région plus apte que les autres à remplir ce rôle de centralisation élective?

NAGEOTTE, ROBERTSON, PARAT, montrent le rôle du chondriome.

Pour PARAT, il y aurait, dans la cellule, deux phases en présence : une phase acqueuse au niveau du vacuôme dans la zone de Golgi, une phase lipidique au niveau du

chondriome; entre ces deux phases vont se produire des phénomènes de surface, et des corps à chaînes ramifiées porteurs de groupements actifs vont, à l'interface de ces deux phases, s'orienter en raison de l'affinité propre de leurs radicaux, suivant la loi de Gibbs; en conséquence, les amino-acides viendront se grouper par adsorption au niveau du chondriome, tournant leurs fonctions CO.OH et NH^2 vers la phase aqueuse, tandis que les groupements d'hydro-carbures seront orientés vers le chondriome, suivant le schéma de ROBERTSON.

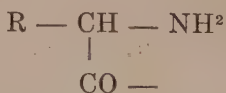


Tous les groupements CO.OH et NH^2 se trouveront donc aussi voisins que possible, afin que l'énergie nécessaire à la synthèse soit au minimum; cette synthèse s'accomplira par arrachement de molécules d'eau, c'est-à-dire grâce aux jeux des oxydo-réductases.

PHÉNOMÈNES PHYSICO-CHIMIQUES QUI INTÉRESSENT CES PROTIDES

Le sérum sanguin est une solution colloïdale et, en ce qui nous intéresse, une solution de protides.

J. LÖB, SØRENSEN; PROCTER et WILSON, montrent que ces protides ont des propriétés analogues aux amino-acides qui, dans les conditions relatives de pH_i et de pH du sérum, ont des caractères acides : donc, dans le sérum, ces protides se comportent comme des sels dissociés libérant deux ions : un gros anion de dimensions submicroscopiques



et un petit cation cristalloïde Na^+
ramenant la constitution d'une solution de protides à la

conception de la constitution des solutions colloïdales donnée par DUCLAUX.

Les solutions se comportent comme de véritables électrolytes, mais comme des électrolytes « *asymétriques* », par suite de la différence énorme de dimensions des deux ions : l'ion cristalloïde, de par ses dimensions sera beaucoup plus mobile, ne sera pas entravé par les membranes hémiperméables qui retiennent les ions sub-microscopiques colloïdaux et, par suite de cette mobilité si différente, en résulterait une asymétrie rapide sans la compensation toujours nécessaire.

Lorsqu'une solution de protéinate de sodium se trouve séparée d'une solution électrolytique par une membrane dialysante, il va se produire un équilibre que DONNAN a eu le grand mérite de voir et de traduire mathématiquement : en effet, si on est en présence des solutions R-Na et Na Cl séparées par une membrane hémiperméable où R est un gros anion colloïde, l'équilibre sera réalisé lorsqu'on aura

$$\frac{[\overset{+}{\text{Na}}] \times [\overset{-}{\text{Cl}}]}{(1)} = \frac{[\overset{+}{\text{Na}}] \times [\overset{-}{\text{Cl}}]}{(2)} \quad \left| \begin{array}{c} \overset{-}{\text{R}} \\ \overset{+}{\text{Na}} \\ (1) \end{array} \right| \begin{array}{c} \overset{+}{\text{Na}} \\ \overset{-}{\text{Cl}} \\ (2) \end{array}$$

mais, dans le milieu 2, on a toujours $[\text{Na}] = [\text{Cl}]$ et, par suite de passage de l'ion Cl du milieu (2) dans le milieu (1), l'ion Na passera aussi dans le milieu (1) où les ions cristalloïdes se trouveront en excès, ce qui ressort des chiffres donnés par DOGNON, que nous reproduisons ici :

Na = 10	Na = 5
Cl = 2,5	Cl = 5
R = 7,5	Na + Cl = 10
Na + Cl = 12,5	Na × Cl = 25
Na × Cl = 25	(2)
(1)	

Par suite de cette répartition différente des ions cristalloïdes, apparaîtra, de part et d'autre de la membrane,

une différence de potentiel dont la réalité a été constatée par J. LÖEB.

Pour LÖEB, il faut rattacher à cette répartition asymétrique des ions suivant l'équilibre de DONNAN, tout le mécanisme de la tension onkotique : en effet, les dimensions de la molécule protidique font prévoir à son endroit une tension osmotique proprement dite très faible ; c'est d'ailleurs ce que l'on peut constater en cherchant à mesurer la pression osmotique des corps amphotroques à leur point isoélectrique où leur dissociation est au minimum : en ce point, la tension osmotique mesurée correspond bien aux données de DUTROCHET ; mais, dès que le pH du milieu s'éloigne du pHi, on constate une augmentation de la force osmotique qui n'est plus en rapport avec la grosseur de la molécule, mais qui est calculable en tenant compte d'un équilibre de DONNAN.

C'est pour tenir compte de ces forces complexes, variables avec le pH, non en rapport avec la grosseur de la molécule protidique elle-même, que SCHADE a proposé l'expression de force onkotique ou de pression d'imbibition afin de réserver le nom de tension osmotique au phénomène réalisé par des solutions cristalloïdes.

Cette pression onkotique, ou force d'imbibition, ou affinité d'un complexe pour l'eau, se trouvera donc très variable suivant les valeurs relatives du pHi et du pH du milieu ; le pH, nous l'avons vu, est si stable qu'on ne peut en tenir compte ; mais le pHi est une valeur éminemment variable avec l'état pathologique ou physiologique du sujet, et, par suite, la tension onkotique des protides sanguins ou leur affinité pour l'eau se trouvera fortement changée au cours des divers états morbides qui présentent des altérations dans la constitution qualitative ou quantitative des protides, suivant les lois de l'équilibre de Donnan.

Potentiel de membrane :

De l'établissement d'un équilibre asymétrique au point de vue électrique, il résulte entre les deux côtés de la

membrane, une certaine différence de potentiel ; chacun des milieux ayant une charge électrique différente. Comme l'a montré GIRARD, de cette différence de potentiel, il résultera une énergie capable d'entraîner la production de courants bio-électriques pouvant à eux seuls, et en présence d'une membrane indifférente et stable en composition, provoquer un œdème véritable d'un côté ou de l'autre.

LÆB, dans ses travaux sur les protéines et les phénomènes colloïdaux, montre la subordination de ces phénomènes à l'équilibre de Donnan.

Mais, comme nous y reviendrons plus loin, la membrane vivante, en tant qu'elle est vivante, ne saurait être considérée comme un élément fixe, immuable, incapable de transformation, n'ayant aucune action dans les phénomènes qui l'entourent : elle peut, à elle seule, dans bien des cas, jouer comme une phase autonome et participer à tous les phénomènes de surface qui s'établissent à l'interface de deux phases liquides non miscibles, en contact.

Pour résumer l'ensemble de ce chapitre :

Les protides sanguins envisagés dans ce travail, et ayant une importance prépondérante dans les phénomènes colloïdaux, se groupent en 2 classes :

Les albumines,

Les globulines,

caractérisés par leur précipitabilité différente en présence de sels neutres.

La constitution de ces corps reste encore mal connue : cependant, dans la partie fondamentale de leur molécule entrent des chaînes d'acides-amino avec leurs doubles fonctions acides et basiques qui confèrent à ces corps les caractères si curieux d'ampholytes et permet d'envisager la formation de nombreux complexes dont l'existence a été mise en évidence par divers auteurs.

La constitution propre des albumines et des globulines

est indiscutablement variable même à l'état physiologique, et *a fortiori*, à l'état pathologique.

Le foie semble jouer un rôle important dans la genèse des éléments protidiques sans qu'aucune certitude puisse être émise dans ce sens; d'autres organes riches en chondriome doivent aussi agir pour leur compte dans l'élaboration des molécules protidiques.

Par les dimensions de leurs molécules, par leur état d'ionisation, les constituants protidiques se comportent vis-à-vis des membranes comme des corps asymétriques soumis à des équilibres asymétriques dont DONNAN a explicité les lois.

De cette asymétrie chimique, résulte une asymétrie électrique entraînant des potentiels de membrane rendant compte du phénomène de GIRARD.

IV. — ETUDE CLINIQUE

Avant de s'adresser aux cas pathologiques, et afin de pouvoir juger d'un déséquilibre protidique, l'étude des teneurs normales du sang circulant est nécessaire.

Les données trouvées dans la littérature sont, sur ce point, assez peu en accord : ACHARD, GRIGAUT et CODOUNIS donnent comme valeur normale :

A+G variant de 75 à 86 : A ‰ de 45 à 55, G ‰ de 25 à 35; et le quotient albumineux albumine/globuline de 1.20 à 1.80.

CIONINI, des valeurs moins élevées : (A+G de 63 à 80, A ‰ de 35 à 55, G ‰ de 15 à 30, avec un quotient albumineux de 1.50 à 2.30).

HAMMARSTEN, avec un total à peu près le même (A+G = 76), répartit différemment chaque constituant (A = 45, G = 31), avec un quotient albumineux plus faible A/G = 1.40.

R. GIRARD donne des chiffres se rapprochant de ceux de ACHARD, GRIGAUT et CODOUNIS. A+G de 78-82, avec A = 50 à 55 et G = 26 à 28.

D'autres auteurs signalent encore des valeurs différentes.

La différence des méthodes employées (azotimétrie, réfractométrie), la non entente sur le coefficient azoté, qui varie, pour les albumines, de 6,50 à 6,62, et pour les globulines de 6,25 à 6,95, suivant les auteurs, sont à la base de ces divers résultats; nous avons exposé plus haut nos critiques au sujet des méthodes de dosages et n'y reviendrons pas ici.

Il convient de ne comparer les chiffres obtenus qu'en tant qu'ils sont le résultat de mêmes méthodes de dosage.

Nous avons adopté, comme MACHEBŒUF et WALLICH, la méthode pondérale, après séparation des albumines et

globulines au sulfate d'ammoniaque dans tous les dosages rapportés ici.

Teneur normale :

La teneur normale des protides sanguins est assez variable d'un individu à un autre, voici quelques chiffres relevés sur des sujets en état de bonne santé apparente, ces prises de sang étant effectuées à peu près à la même heure.

	I. R.	A + G	A/G	Albumine 0/00	Globuline 0/00
	—	—	—	—	—
Mo ...	1,3486	70,6	2,91	52,3	18,3
Go ...	1,3501	81,8	2,28	57	24,8
Or ...	1,3475	65,9	1,3	37,4	28,4

On constate donc l'ampleur de variation des chiffres des protides normaux, et, pour admettre à peu près tous les cas, on est obligé de considérer comme valeurs normales :

A de 35 à 57 G de 18 à 30

le quotient albumineux A/G au dessous de l'unité doit être considéré comme inversé, 1,3 semble déjà abaissé, quoique confinant aux chiffres normaux. Au point de vue de sa limite supérieure, A/G dépassant 2 se rencontre fréquemment, et WALLICH signale même, dans sa thèse, un cas où le quotient albumineux dépasse 4.

Il devient donc difficile de fixer des valeurs normales avec de telles variations d'un individu à l'autre.

Les valeurs observées sur un même sujet varient dans des limites beaucoup plus restreintes — voici quelques chiffres :

	I. R.	A + G	A/G	A 0/00	G 0/00
	—	—	—	—	—
Go... à jeun					
Juillet 1933	1,3501	81,8	2,28	57	24,8
Octobre 1933 ...	1,3500	77,5	2,30	54	23,5
Novembre 1933..	1,3501	76	2,40	53,5	22,5

Si on considère l'erreur sur chaque dosage de A et G pouvant atteindre en plus ou en moins 2 %, on constate que les variations observées dépassent un peu l'erreur possible de dosage, mais la dépassent très peu.

Au cours de la journée, peut-on noter des variations avec l'état physiologique ?

	I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
Au coucher	1,3499	75	2,50	53,6	21,4
Au lever à jeun..	1,3485	69,5	2,43	49,2	20,3
15 h. 30.....	1,3512	lactescent			
19 h. 30.....	1,3500		2,30	54	23,5

On constate ici une différence plus grande dans les examens consécutifs : au lever et à jeun, sans perturbation notable de A/G la protidémie est légèrement abaissée.

Cet affaissement peut relever de plusieurs facteurs :

L'état circulatoire périphérique et profond, équilibré par un repos prolongé; le métabolisme moindre de tout l'organisme, une striction plus ou moins forte du garrot peuvent expliquer semblables différences :

L'effet d'une compression mécanique ou d'une gêne circulatoire locale est capable de modifier l'équilibre protidique quand au rapport A/G et la teneur totale en protides, par suite d'une effraction de liquide à travers la paroi capillaire, entraînant une concentration locale du sang de retour, fait déjà signalé par RECKNAGEL, phénomène surtout intense chez les œdémateux et que Noël FIESSINGER, H.-R. OLIVIER et SANDOR ont mis en évidence par le test de transsudation.

Voici des chiffres observés au même moment chez un sujet normal non porteur d'œdème :

	I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
Sans garrot (bras gauche) :					
	1,3495	72,5	2,53	52	20,5
Après 10 minutes de compression (bras droit) :					
	1,3501	75	2,41	53	22

Donc, de l'ensemble de cette étude, on parvient aux conclusions suivantes : chez un même individu, toutes choses égales d'ailleurs, la protidémie est relativement constante, tant que se maintient un bon état de santé, et ne présente que de faibles variations dans le cycle nyctéméral. Pour des sujets différents, la protidémie est éminemment variable.

Il sera difficile, dès lors, de juger sur des chiffres voisins des valeurs limites ; en effet, pour certains individus, comme Mo..., un quotient albumineux de 1,5 serait très abaissé, alors que, pour d'autres, comme Or..., il serait très élevé. Ce n'est donc que de l'étude d'un certain nombre de cas cliniques qu'on pourra tirer une conclusion de valeur.

ETUDE DES VARIATIONS PROTIDIQUES DU SÉRUM SANGUIN AU COURS DE QUELQUES ÉTATS PATHOLOGIQUES

Les cas cliniques rapportés ici ont été observés dans le service du professeur Noël FIESSINGER, à l'Hôpital de la Charité.

Les prises de sang ont été faites approximativement à la même heure, les malades étant soumis à un régime analogue.

Chez les hépatiques, il nous a semblé intéressant d'examiner l'état fonctionnel du foie par les méthodes habituellement mises en œuvre dans le service, et dont nous ne donnons ici qu'un rapide aperçu, afin de bien établir ce qu'on est en droit de conclure, quant à l'étude du quotient albumineux, comme moyen de diagnostic et de pronostic des affections hépatiques ; ainsi que l'ont indiqué divers auteurs (CIONINI, WALLICH, RUSNYAK, BARATH et KURTY, JEZIER, SIGNORELLI), les techniques d'explorations fonctionnelles étant développées dans tous leurs détails dans d'autres ouvrages (thèses d'A. AUDOUX, de F. THIÉBAUT), nous n'en donnons qu'un rapide aperçu.

1° *Indice Biliaire Plasmatique* de FIESSINGER-WALTER (IBP) est un examen colorimétrique du plasma sanguin

en comparaison avec une solution étalon (mélange de bichromate de potasse et d'orangé poirié).

Cet indice mesure d'une manière approximative, sans doute, mais très rapide, la bilirubinémie d'un sujet, normalement $IBP \leq 2$ unités Walter.

2° *Méthode de diazoréaction d'HIJMANS VAN DEN BERGH* (H. V. d. B.), plus précise, mais d'une réalisation plus délicate : l'intensité de la réaction diazoïque d'EHR-
LICH de la bilirubine est donnée par comparaison avec un étalon colorimétrique au sulfate de cobalt à 2 %.

La réaction peut être directe ou indirecte, suivant que la coloration apparaît d'emblée, ou à la suite d'adjonction d'alcool.

Les résultats sont exprimés en unités Van den Bergh, une unité correspondant à une solution au deux cent millièmes de bilirubine.

Normalement, H. V. d. B. = 0 u 2 à 0 u 6.

3° *Epreuve du rose Bengale (RB)*, explore la fonction chromagogue du foie. Noël FIESSINGER et H. WALTER en ont fixé définitivement la technique. La tétra-iodo-tétrachloro-fluorescéine ou Rose Bengale, est injectée par voie veineuse, et recherchée dans le plasma recueilli 40 minutes plus tard, par comparaison avec une échelle d'étalons de solutions de Rose Bengale.

Chez les sujets normaux, R. B. entre 0 et 3.

Au-dessus de 9, pronostic des plus sérieux.

4° *Epreuve de la galactosurie provoquée* de BAUER, qui semble s'accorder avec l'hyperglycémie provoquée de BAUDOUIN, le triangle glicémique de M. LABBÉ, mais qui présente l'avantage d'être d'une réalisation plus facile. Le sujet, à jeun, absorbe 40 gr. de galactose *per os*. Les urines sont recueillies en quatre échantillons; les deux premiers, de deux heures en deux heures, le troisième, six heures après le second, et le dernier totalise les vingt-quatre heures. Le galactose est dosé par ses propriétés réductrices sur la liqueur de Fehling, après défécation de l'urine au réactif de Courtonne. N. FIESSINGER,

F. THIÉBAUT et H. WALTER ont montré que chez un sujet normal l'élimination du galactose est de deux à trois grammes, avec une concentration dans les premières heures qui ne dépassé pas 6 pour 1.000, et une concentration moyenne qui n'excède pas 1 pour 1.000. Dans les cirrhoses, le syndrome ictéro-ascitique, l'élimination se poursuit dans les quatre échantillons : c'est l'élimination en échelons, traduisant l'opsiurie observée par GILBERT et LEREBoullet.

Donc, toute élimination prolongée traduit une déficience hépatique. Toute concentration élevée implique une incapacité du foie à utiliser un hexose un peu hétérogène.

Ces quatre épreuves, et surtout leur ensemble, permet de se faire une opinion sur l'état fonctionnel hépatique, et leur étude, comparée aux protidémies des différents malades envisagés, permettra de fixer le rapport que l'on est en droit d'établir entre un déséquilibre protidique et une atteinte hépatique.

I. — Malades présentant un déséquilibre protidique

OBSERVATION 1

Cirrhose de Laënnec.

M. Lu..., salle Rayet.

Entre dans le service en décembre 1932, avec une ascite assez abondante avec circulation collatérale et œdème malléolaire discret. Lu..., éthylique ancien, présente depuis septembre seulement quelques signes d'atteinte hépatique : épistaxis; gingivorragie, anorexie. Le ventre augmente progressivement de volume jusqu'à l'époque de son entrée dans le service.

13 novembre 1933 : Examen des protides :

I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
1,3520	88	0,30	20	68

Examen fonctionnel du foie :

I. B. P. : 6,2

R. B. : 11,9

Galactosurie provoquée :

	Volumé	Concentration 0/00	Galactose éliminé
I.	36	25	0,900
II.	31,5	37,5	1,162
III.	65	12,45	0,808
IV.	250	2,35	0,587

Concentration moyenne : 9 $\frac{0}{00}$.

19 décembre 1932. L'œdème des jambes a disparu, l'ascite, non ponctionnée, est en régression nette.

28 décembre 1932. L'ascite se résorbe peu à peu; mais apparition d'un délire nocturne avec raideur de la nuque.

Un nouvel examen fonctionnel du foie est pratiqué.

H. V. d. B. : 1,76

I. B. P. : 4,92

R. B. : 9,10

Galactosurie provoquée :

I.	210	4,12	0,865
II.	120	14,55	1,746
III.	330	Traces	
IV.			

Concentration moyenne : 4 $\frac{0}{00}$.

Temps de saignement : 13 minutes 1/2.

14 janvier 1933. La raideur de la nuque persiste; le malade présente un état d'euphorie avec somnolence.

L'ascite a totalement disparu.

23 janvier 1933. Examen fonctionnel du foie :

I. B. P. : 6,3

R. B. : 8,6

La contracture s'accroît; on constate l'absence totale d'ascite, une déshydratation importante des tissus.

Dans les urines, présence de réactions positives de Legall et de Gerhardts sans glycosurie.

L'état comateux s'accroît et le malade meurt le 1^{er} février.

Examen anatomique : Confirme le diagnostic de cirrhose de Laennec sans ascite avec grosse déshydratation des tissus :

Donc, grosse insuffisance hépatique avec inversion du rapport A/G, sans modification du total protidique. Absence d'œdème. Résorption de l'ascite.

OBSERVATION 2

Néphrite parenchymateuse sur une néphrite chronique, chez un cardiaque.

M. Bo..., 33 ans, porteur d'une lésion valvulaire traumatique acquise au cours de la guerre, a présenté un an auparavant une poussée de néphrite avec albuminurie, œdème volumineux des membres supérieurs et inférieurs et de la face; sous l'influence du traitement et du repos, ces signes avaient régressé, mais on note la persistance d'une albuminurie. A son entrée dans le service, on constate un œdème de la face, des membres, de la paroi de l'abdomen et du thorax, une albuminurie à 4 gr. $\frac{\%}{100}$. L'urée sanguine est à 0,92.

L'examen des protides donne :

	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00	Cholestérol
	—	—	—	—	—
7-1-31	71	0,32	17,31	53,75	1,35

12 janvier 1931. Episode fébrile grippal : constitution d'un épanchement abondant du côté gauche; température élevée.

16 janvier 1931. Signes de défaillance cardiaque.

18 janvier 1931. Décès. Pas de vérification anatomique.

Pas d'atteinte hépatique. Grosse néphrite hydropigène. Œdèmes volumineux. Inversion de A/G.

OBSERVATION 3

Néphrite chronique hydropigène chez une gibbeuse
porteuse d'un épithélioma de la vésicule biliaire.

Mme Do..., 73 ans, présente depuis longtemps une dyspnée d'effort et un œdème des membres inférieurs.

A son entrée dans le service le 3-10-31, on constate une malade dyspnéique, portant des œdèmes déclives, avec grosse albuminurie à 7 ‰ sans cylindrurie, pas de pus dans les urines, pas de corps biréfringents; on note seulement quelques rares globules rouges.

A l'examen, on constate l'existence d'un hydrathorax bilatéral; une ponction exploratrice ramène un liquide clair, jaune citrin, à réaction de Rivalta négative.

Le 5 décembre 1933. On évacue 610 cm³ de liquide de la plèvre droite.

Un dosage d'urée pratiqué le 7 octobre donne : U. S. : 0,45.

L'hydrothorax se reforme rapidement.

La tension artérielle est élevée à 19,5-12, et à l'auscultation du cœur on constate un bruit de galop.

Examen des protides le 19 novembre 1931 :

A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
—	—	—	—
49	0,63	19	30

Albuminurie : 3 gr.

L'état reste stationnaire jusqu'en janvier avec :

Anasarque,

Hydrothorax bilatéral,

Hypertension artérielle,

Bruit de galop,

Albuminurie de 3 à 5 gr. ‰.

Le 15 janvier. Nouvel examen des protides :

A+G	A/G	A 0/00	G 0/00	Cholestérol
—	—	—	—	—
62	0,41	18	44	1,10

26 février. Thoracentèse de 1 litre du côté droit.

Décès le 10 mars : Rein : néphrite chronique.

Au niveau de la vésicule : petit épithélioma.

Donc néphrite hydropigène hypertensive avec grosses modifications protidiques.

OBSERVATION 4

Cirrhose de Laënnec avec syndrome ictéro-ascitique.

M. Mo..., salle Rayer, n° 9.

Au mois de février 1930, le malade, éthylique ancien, présente chez lui, accompagné de troubles digestifs, un subictère des conjonctives, et formation d'une légère ascite avec œdème des membres inférieurs; par une cure de repos, des diurétiques et un régime, ces troubles régressent et M. Mo... se porte bien jusqu'au mois de février 1931 : à ce moment apparaît un ictère franc apyrétique, et en même temps, en deux mois, constitution d'une ascite abondante avec œdème des membres inférieurs.

Au mois de juillet, le malade entre dans le service; à ce moment on constate une ascite de moyenne abondance, un foie gros, ptosé et douloureux; un épanchement liquidien bilatéral; une ponction exploratrice à droite ramène un liquide hémorragique contenant de nombreux globules rouges. Quelques globules blancs en proportion comparable à leur teneur dans le sang. Œdème des membres inférieurs; coloration subictérique des conjonctives.

Protidémie le 20 juillet :

I. R.	A + G	A/G	A 0/00	G 0/00
—	—	—	—	—
1,3481	72,2	0,47	23	49

Examen fonctionnel du foie :

H.V.d. B.	7,92
I.B.P.	5,10
R. B.	7,2

Galactosurie provoquée :

I.	60	21,5	1,269
II.	98	9,9	0,892
III.	210	3,3	0,713
IV.	830	Traces	

Concentration moyenne : 2,4 ‰.

Dans le courant du mois d'août, l'état du malade s'améliore sensiblement, avec régression des œdèmes et de l'ascite.

Mais, le 10 septembre, l'état est aggravé brusquement par un épisode pulmonaire aigu fébrile, avec dyspnée intense.

Une ponction évacuatrice du côté gauche ne soulage que peu le

malade; la dyspnée persiste et il meurt le 15 septembre de collapsus et d'asphyxie.

L'examen anatomique montre un foie petit et scléreux, un hydrothorax bilatéral, une ascite relativement assez abondante.

Malade ayant présenté sur un état cirrhotique ancien une poussée d'hépatite qui régresse mais ne permet pas au malade de supporter un épisode pulmonaire fébrile. Gros bouleversement des protides; œdème et ascite sans grosse tendance à l'extension; méiopraxie capillaire.

OBSERVATION 5

Cirrhose de Laënnec.

M. Der..., salle Rayer.

Antécédents éthyliques chargés : le malade entre dans le service porteur d'une ascite assez tendue avec circulation collatérale, non encore ponctionnée, et d'évolution très lente; jamais d'œdème.

Gros signes d'insuffisance hépatique, langue sèche rôtie, purpura.

Examen des protides :

I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
1,3470	64,1	0,49	20,6	43,5

Examen fonctionnel du foie :

I.B.P.	2,68
H.V. d. B.	7,12
R. B.	7,12

Galactosurie provoquée :

Le 22 juin :

I.	66	46,52	3,070
II.	36	19,62	0,706
III.	126	2,69	0,338
IV.	Non recueilli		

Le 6 juillet :

I.	71	2,18	0,154
II.	112	21,5	2,409
III.	62	3,06	0,189
IV.	148	2,83	0,418

Concentration moyenne : 87 0/00

En juillet, le malade présente un état de somnolence avec indifférence.

Subdélire organisé.

L'ascite semble en régression, les tissus présentent un gros état de déshydratation.

17 juillet. Hémathémèse de sang noir.

Décès le 31 juillet.

Grosse inversion de A/G; atteinte hépatique très sérieuse; ascite stationnaire; pas d'œdème; méiopagie capillaire.

OBSERVATION 6

Ictère grave sans ascite; léger œdème.

Mlle Br..., salle Frères-Côme.

Deux mois avant son entrée dans le service, la malade a présenté un ictère d'allure bénigne, sans température, et ayant régressé normalement; en juin, elle est amenée dans le service dans un état grave; on constate un ictère léger des téguments, plus net aux conjonctives, avec urines foncées contenant pigments et sels; selles décolorées.

Torpeur, état de prostration accentuée.

L'ictère s'efface peu à peu, sans que l'état général s'améliore.

Un examen de galactosurie provoquée donne :

I.	96	19,8	1,963
II.	116	27,5	3,190
III.	154	11,24	1,740
IV.	518	Traces	

Concentration moyenne : 8,8 ‰.

16 juin, Apparition de troubles psychiques avec délire et confusion mentale.

17 juin. Coma avec gingivorragie; présence au niveau des jambes d'un œdème discret.

L'examen des protides sanguins donne :

I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
1,3480	69	0,50	23	46

Le coma persiste et la mort survient le 21 juin.

Examen anatomique : Atrophie jaune aiguë du foie.

Dégénérescence granuleuse de tout le parenchyme avec dégénérescence grasseuse centro-lobulaire; en certains endroits : sclérose centrolobulaire avec quelques cellules mononucléaires de cirrhose déjà ancienne.

OBSERVATION 7

Syndrome ictéro-ascitique à évolution rapide.

Mme L..., salle Frères-Côme.

Présente un passé dyspeptique avec antécédents éthyliques chargés.

Au mois de mai 1933, d'une manière progressive, apparition d'un ictère discret, ainsi que d'un peu d'œdème palpébral.

Au cours de ses règles, et sans effort de toux : vomissement de sang rouge aéré, spumeux, sans aucun signe auscultatoire.

En même temps, Mme L... constate que son ventre augmente de volume assez rapidement, tandis que les membres inférieurs s'inflèment d'œdème.

Examen des protides :

I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
1,3465	60,2	0,50	20,2	40

tandis que les épreuves fonctionnelles du foie donnent :

I. B. P.....	9,10
H.V.d.B.....	3,3 direct. retardé
R. B.....	8,28

Galactosurie provoquée :

I.	48	61,87	2,971
II.	18	49,50	0,891
III.	64	6,18	0,395
IV.	140	2,75	0,385

Concentration moyenne : 17,2 ‰.

Evolution rapide vers la mort le 4 juin 1933.

Examen anatomique : Cirrhose de Laënnec typique.

Examen histologique : Cirrhose annulaire à petits noyaux. Dégénérescence granulo-grasseuse de tout le lobule.

Grosses lésions hépatiques; inversion de A/G; présence d'ascite et d'œdème.

OBSERVATION 8

Syndrome ictéro-ascitique à évolution rapide.

Mme Le..., salle Frères-Côme.

Observation analogue à la précédente : Ictère avec ascite tendue rapidement apparue; gros œdème des membres inférieurs.

Le 7 mai 1931. Examen des protides :

A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
—	—	—	—
86	0,51	29,5	57,6

L'examen anatomique pratiqué le 1^{er} juin 1931 montre une cirrhose de Laënnec avec granulie pulmonaire.

OBSERVATION 9

Cirrhose hypertrophique. Syndrome ictéro-ascitique.

Mme P..., salle Frères-Côme.

Six mois avant son entrée dans le service, la malade présente de l'anorexie; puis apparition d'un ictère léger, apyrétique, sans décoloration des matières; puis, progressivement, la malade constate la formation d'une ascite qui, rapidement, se constitue; apparition d'un œdème aux membres inférieurs.

Protidémie :

A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
—	—	—	—
83,9	0,63	32,3	51,6

Examen fonctionnel du foie :

I. B. P. : 9,30.

H. V. d. B. direct retardé : 8,8.

Le 6 mai 1931. Galactosurie provoquée :

I.	107	27	2,35
II.	60	8	0,52
III.	113	4	0,45
IV.	330	1,7	0,56
Concentration moyenne : 7,2 ‰.			

Le 14 mai 1931 :

I.	58	9,2	0,53
II.	54	8,8	0,47
III.	49	6,6	0,32
IV.	175	4,4	0,77

Concentration moyenne : 6,1 $\frac{\%}{100}$.

Présence d'urobiline dans les urines.

Apparition de troubles psychiques : délire léger et tranquille et mort.

L'examen anatomique confirme le diagnostic.

Grosse lésion hépatique; inversion A/G; présence d'ascite, puis d'œdème.

OBSERVATION 10

Amylose rénale.

M. Du..., salle Rayer.

Depuis trois semaines, M. Du... présente des selles diarrhéiques fréquentes (8 à 10 par jour), couleur purée de pois, accompagnées de douleurs dysentériques avec éprintes et ténésme.

Mis au régime lacté, l'état ne s'améliore que peu, du côté intestinal; mais on constate l'apparition, aux membres inférieurs et à la face, d'un œdème mou, indolore, prenant le godet, avec grosse albuminurie à 6 $\frac{\%}{100}$. Un moeléna unique, mais abondant, est observé, cependant que, dans les selles, une réaction de Weber reste positive quelques jours plus tard.

Un examen de la protidémie montre :

I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00	Lipides	Cholestérol
					totaux	
1,3450	51	0,68	20,6	31	6,10	2 0/00

Une galactosurie se montre presque normale.

Dans les urines, nombreux corps biréfringents à certains examens; absence totale à d'autres.

Sur la notion d'une spécificité ancienne, un traitement est institué, qui améliore sensiblement le malade : régression des œdèmes, diminution de l'albuminurie; l'état s'améliore tant que le malade rentre chez lui.

OBSERVATION 11

Cirrhose de Laënnec. Granulie.

M. Sa..., salle Rayet.

Malade porteur d'une cirrhose avec ascite, léger œdème des membres inférieurs, présence, à droite, d'un épanchement dont l'examen des protides extériorise la nature inflammatoire.

	I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
Sérum.	1,3471	56,6	0,69	23	33,6
Ascite.		5,70	0,82	3,15	2,50
Liquide pleural		33,5	0,83	15,2	18,3

Examen fonctionnel du foie :

Galactosurie provoquée :

I.	47	6,18	0,29
II.	11	Pas assez d'urine	
III.	71	6,18	0,43
IV.	175	1,76	0,30

Concentration moyenne 3,5 %₀₀.

I. B. P.	13,44
H. V. d. B.	13
R. B.	13,02

L'examen anatomique révèle une cirrhose atrophique : le foie est petit, de teinte jaune chamois ; à l'examen histologique il présente une cirrhose annulaire à petits noyaux avec travées fibreuses, Dégénérescence diffuse. Présence de follicules tuberculeux ; de plus granulie pulmonaire avec pleurésie droite.

OBSERVATION 12

Ictère grave.

M. X... Hôpital Enfants-Malades. Agé de 15 ans, présente un ictère grave avec coloration safran des téguments. En trois jours évolution vers la mort avec anurie.

I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
1,3475	60,5	0,7	28,4	35,8

OBSERVATION 13

Cirrhose de Laënnec avec syndrome ictéro-ascitique léger

Mme Cu., salle Frères Côme. Antécédents éthyliques chargés : Depuis deux mois présente de l'anoxerie avec troubles dyspeptiques légers; du subictère des conjonctives, et voit en trois semaines se constituer une ascite assez abondante, entraînant une forte augmentation de son abdomen, de la circulation collatérale et un œdème malléolaire léger.

La tension artérielle est à 19-12 1/2.

Examen fonctionnel du foie :

I. B. P.	4,41
H. V. d. B.	7,92
R. B.	8.80

Galactosurie provoquée.

I.	171	30,94	2,194
II.	42	9,34	0,590
III.	92	3,90	0,260
IV.	130	1,70	0,220

Concentration moyenne : 7,7 ‰.

En un mois et demi, deux ponctions d'ascites ramènent 7 l. et 9 l.

La malade ne voulant pas séjourner dans le service, rentre chez elle avec une ascite en reproduction.

OBSERVATION 14

Syndrome ictéro-ascitique avec œdème. Amélioration

Observation déjà publiée (voir Thèse de F. Thiébaud).

M. Ru..., salle Rayer.

Examens des protides :

	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
2 mai.	90	0,74	38	52
13 juin.	74	0,90	36	38

Examen fonctionnel du foie :

I. B. P.....	10,53
H. V. d. B.	20
R. B.	9,8

L'ascite est en régression malgré l'examen fonctionnel du foie, le malade sort de l'hôpital.

OBSERVATION 15

Côma diabétique avec grosse déshydratation des tissus.

M. D..., salle Rayer.

Porteur d'un diabète bronzé, D... entre dans le service en côma avec odeur acétonique de l'haleine, respiration de Küssmaul, réaction de Gerhardt dans les urines.

Examen des protides :

I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
—	—	—	—	—
1,3485	73	0,75	31	42

La famille emmène le malade dans un état grave.

OBSERVATION 16

Syndrome ictéro-ascitique.

Mme Le..., salle Frères Côme.

La malade entre dans le service pour un ictère franc apyrétique, mais qui ne régresse pas; avec pigments et sels biliaires. Léger œdème des membres inférieurs variable d'un jour à l'autre, puis augmentation de volume de l'abdomen.

Examen fonctionnel du foie :

Galactosurie :

I.	43	49,5	2,376
II.	31	38	1,178
III.	40	7	0,280
IV.	Pas d'urine		

Concentration moyenne : très élevée.

Paracentèse de 2 litres le 6 février 1933.
6 litres le 21 février 1933.
8 litres le 4 mars 1933.

Le 17 mars 1933. Examen des protides :

I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
—	—	—	—	—
1,3470	63,2	0,75	27	36,2

Décès le 25 mars 1933.

OBSERVATION 17.

Cirrhose de Laënnec en rémission.

M. Da... a présenté, il y a un an et demi, une ascite cirrhotique avec œdème. Au moment de l'examen, M. Da... ne présente ni ascite ni œdème; on ne constate qu'une lésion mitrale ancienne.

L'examen fonctionnel du foie au moment de l'ascite donne le 27 juillet 1932.

I. B. P. : 4.

R. B. : 4.5.

Galactosurie :

I.	25	49,5	1,237
II.	58	16,5	0,957
III.	130	9,9	1,287
IV.	450	8,13	3,716

Concentration moyenne : 12 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$.

L'examen des protides le 8 novembre 1932 après régression de toute ascite, donne

I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
—	—	—	—	—
1,3512	88,5	0,90	41,5	43

OBSERVATION 18

Néoplasie digestive probable.

M. G..., 74 ans, présente une légère ascite et des œdèmes déclives.

A l'examen, un foie dur, accessible, non douloureux.
Troubles diarrhéiques importants.

Galactosurie provoquée.

I.	210	6,83	1,43
II.	150	2,10	0,30
III.	180	Traces	
IV.	1550	Traces	

Concentration moyenne : 0,82 ‰.

Protidémie :

A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
—	—	—	—
73,3	0,93	35,5	37,8

OBSERVATION 19

Cirrhose hypertrophique avec ascite (in Thèse F. THIÉBAUT).

Mme D..., salle Frères Côme, 34 ans.

A la suite d'injections de « Propidon » pour une arthrite du poignet droit, augmentation de volume du ventre avec lassitude, amaigrissement et anorexie.

A l'examen : subictère des conjonctives, ascite assez abondante avec circulation collatérale sus-ombilicale; pas d'œdème.

Des cauchemars et du tremblement des doigts font songer à une imprégnation éthylique. Le foie est gros, dur, douloureux, mesurant 18 cm. sur la ligne mamelonnaire le 17 juillet.

A ce moment, galactosurie provoquée.

17 juillet 1931 :

I.	24	50	1,21
II.	78	14	1,09
III.	270	1	0,27
IV.	180	1,9	0,34

Concentration moyenne : 5,27 ‰.

A la suite d'un traitement à l'extrait thyroïdien, régression de l'ascite. Le 4 juillet 1931.

Protidémie :

A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
—	—	—	—
90,50	0,98	45,50	45

et galactosurie provoquée :

I	120	14,08	1,68
II	140	2,7	0,37
III	264	0	
IV	1550	0	

Concentration moyenne : 0,98 0/00.

Donc l'amélioration fonctionnelle coïncide avec l'état général.

Le 18 août 1931, disparition de l'ascite. Le foie, sur la ligne mamelonnaire, ne mesure plus que 15 cm.

La malade rentre chez elle nettement améliorée.

OBSERVATION 20

Néphrite hypertensive hydropigène.

M. Cl..., salle Frères Côme, présente une lésion aortique avec double souffle, grosse albuminurie, œdèmes assez volumineux, hydrothorax bilatéral avec dyspnée intense, azotémie marquée avec respiration de Cheynes Stokes.

Amélioration temporaire par la digitaline intraveineuse, mais évolution fatale.

Examen des protides :

	I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
	—	—	—	—	—
Sérum	1,3489	65	1	82,5	32,5
Liquide pleural....	1,3381	11,9	1,59	7,3	4,6

OBSERVATION 21

Cirrhose de Laënnec

M. Do..., salle Rayer.

Entre dans le service pour une ascite en évolution depuis plusieurs mois; ascite tendue avec circulation collatérale, pas d'œdème.

Examen fonctionnel du foie à son entrée :

Galactosurie provoquée :

I	29	22,4	0,648
II	26	8,2	0,213
III	132	2,47	0,326
IV	100	1,5	0,150

Concentration moyenne : 5 ‰.

L'ascite est ponctionnée plusieurs fois et se reforme. L'état général s'altère; gros signes d'insuffisance hépatique avec état somnolent.

Examen de galactosurie provoquée le 2 juin 1933 :

I	48	24,75	1,118
II	61	8,55	0,473
III	100	3,3	0,33
IV	900	Traces	

Concentration moyenne de 2 ‰.

Examen des protides le 9 juillet 1933 :

I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
—	—	—	—	—
1,3460	59,8	1,05	30,5	29,3

Augmentation de l'état de torpeur avec subdélire tranquille et euphorique.

Décès le 17 août. A l'examen anatomique on constate une cirrhose hypertrophique annulaire très dense.

OBSERVATION 22

Cirrhose de Laënnec avec grosse ascite, pas d'œdème.

Mlle L..., salle Frères Côme (déjà publiée dans la thèse de Fr. THIÉBAUT).

Ethylisme ancien. A l'examen : ascite, petit foie, grosse rate. Pas d'ictère.

Examen fonctionnel du foie :

I. B. P.	3,12
R. B.	4,62

Protidémie :

A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
—	—	—	—
61,40	1,10	31,2	30,20

Les 25 mai et 8 juin. Evacuation de 8 l. de liquide d'ascite.

Examen fonctionnel du foie :

I. B. P.	2,16
R. B.	4

Galactosurie :

I.	Rien.		
II.	33	13 0/00	0,42
III.	93	6,1	0,56
IV.	293	3,3	0,96

Concentration moyenne : 4,6 ‰.

La malade quitte le service peu améliorée.

OBSERVATION 23

Œdème cachectique chez un cardiaque ancien.

M. Mo... entre salle Rayet pour asthénie, œdème des membres inférieurs et des bras. Présence d'une insuffisance aortique ancienne, sans signe de défaillance cardiaque ni d'insuffisance rénale.

Pas d'albumine. Urée sanguine normale.

Examen des protides :

I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
1,3463	64,5	1,12	34,3	30,2

Les œdèmes fondent sous l'influence du repos et d'une cure digitale.

OBSERVATION 24

Cirrhose de Laënnec avec poussée granulique terminale.

Mme Bi..., salle Frères Côme.

Présente des troubles dyspeptiques depuis quelque temps, et voit progressivement son ventre augmenter de volume; ne se plaint de rien d'autre.

A son entrée dans le service, on constate un abdomen tendu avec circulation collatérale sus-ombilicale, un œdème des membres inférieurs.

Un examen fonctionnel du foie donne :

I. B. P.	13,2
H. V. d. B.	2,50
R. B.	2,4

Galactosurie provoquée :

I.	40	19,8	0,792
II.	40	18	0,720
IV.	310	indosable	
III.			

Concentration moyenne : 3,9 ‰.

Examen des protides :

	I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
Sérum	1,3480	63,7	1,28	35,5	28,2
Ascite	1,3378	15,3	1,68	9,7	5,6

Huit jours après son entrée dans le service, la malade présente une poussée de granulie pulmonaire.

L'examen anatomique confirme le diagnostic de cirrhose de Laënnec.

En ordonnant les observations des malades, d'après les valeurs du quotient albumineux, on constate un déséquilibre aussi marqué chez certains néphritiques que chez les cirrhotiques.

Il est à remarquer que nos observations ont porté presque uniquement sur des œdémateux ou des ascitiques. Cependant, beaucoup d'auteurs ont étudié sys-

tématiquement l'équilibre protidique dans diverses maladies et sont d'accord pour n'attribuer que de faibles variations chez les malades présentant une intégrité apparente de leur rein et de leur foie.

ACHARD, GRIGAUT, CODOUNIS et R. GIRARD étudient la protidémie et la pression onkotique dans toute une série d'états morbides et obtiennent des résultats variables d'un cas à l'autre.

H.-R. OLIVIER et A. SLIOSBERG, dans la tuberculose pulmonaire, constatent, seulement dans les états graves et cachectisants, des troubles de la protidémie et ACHARD, BARIÉTY et CODOUNIS signalent des cas de méningite tuberculeuse sans aucune modification de l'équilibre protidique.

Chez les *néphritiques*, l'hypoprotidémie n'est pas en rapport direct avec la perte de protides par les urines; il semble qu'il existe, à côté de cette cause, une moindre formation de sérum-albumine : en effet, des albuminuries aussi massives et prolongées peuvent ne s'accompagner d'aucun déséquilibre protidique, ainsi que le montrent les observations 33, 34 et 36.

Il faut donc chercher une cause à l'origine de ces troubles; les résultats thérapeutiques obtenus avec l'extrait thyroïdien semblent permettre d'attribuer, dans la régénération des albumines, un rôle stimulant ou régulateur au corps thyroïde. L'hyperglobulinémie apparaît sous deux formes :

a) Soit malformation des séro-albumines, conformément aux théories donnant aux albumines et aux globulines une origine commune (A. FISCHER).

b) Tendance au maintien d'un certain équilibre physico-chimique, par formation rapide et exagérée de la fraction protidique dont la genèse n'est pas troublée, l'hyperglobulinémie apparaissant, dès lors, comme un phénomène compensateur.

Il est à remarquer, conformément à l'hypothèse d'un mécanisme compensateur, que certains des malades examinés, présentant une lipémie avec lipurie, avaient un total protidique moins élevé que ceux n'ayant aucun

trouble d'hyperlipémie; le nombre restreint des malades examinés ne permet pas d'appuyer sur une semblable conclusion, mais le fait semble intéressant et conforme à certains résultats expérimentaux. MACHEBŒUF a mis en lumière le rôle compensateur des lipémies dans les hypoprotidémies.

Chez les *cirrhotiques*, on constate presque constamment des désordres marqués dans l'équilibre protidique; et, d'une manière assez générale, un cirrhotique porteur d'ascite et d'œdème, possède une protidémie relativement basse avec inversion du quotient albumineux.

Comme chez les néphritiques, les causes de ce déséquilibre nous apparaissent multiples :

a) Une malformation des protides : le foie sécrétant mal, fournirait aux albumines ce qui leur manque pour devenir globulines (héparine, dans la théorie d'A. FISCHER), ce qui attribuerait au foie pathologique deux fois plus de travail qu'à la cellule hépatique physiologique.

b) Sérum-albumine, sérum-globuline, reconnaissant une origine hépatique directe ou indirecte, seraient d'élaboration plus aisée l'une que l'autre et le foie, en insuffisance fonctionnelle, fournirait au maximum le protide de formation la plus rapide, c'est-à-dire la globuline; le déséquilibre étant accentué, par suite de perte d'albumine supérieure à la perte en globuline dans le liquide d'ascite et d'œdème.

c) Un mécanisme compensateur peut aussi être envisagé : la formation des albumines étant perturbée, pour rétablir un équilibre nécessaire, une hypergenèse globulinique normale intervient, les globulines ayant une origine autre que les albumines.

Nous avons parlé de mécanisme direct ou indirect dans la participation hépatique, au cours de la formation des protides : le foie peut, en effet, être admis comme centre génétique des albumines et globulines et le dosage de ces corps apparaîtrait comme un test du fonctionnement de cet organe; ou bien le foi n'agit que comme régulateur et stimulant, suivant un mécanisme

que l'on pourrait rapprocher d'un rôle hormonal, ainsi que le conçoivent MOLITOR et PICK, rôle d'ailleurs qu'il peut partager avec d'autres organes à sécrétion interne. LÆPER et ses collaborateurs ont mis en lumière ce qu'ils ont appelé les fonctions protéocrasiques du corps thyroïde.

II. — Malades présentant une protidémie en apparence normale

OBSERVATION 25

Sujet normal.

M. Or..., salle Rayer. Sujet présentant un léger degré de gigantisme sans acromégalie ni altération de la selle turcique; entre dans le service pour une fatigue légère; en réalité pour des raisons sociales.

I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
—	—	—	—	—
1,3475	65,9	1,30	37,5	28,4

OBSERVATION 26

Légère cirrhose. Asystolie.

Mme Lie..., salle Frères Côme, entre dans le service en hypostolie avec dyspnée d'effort et de décubitus, très faible tension différentielle. On constate l'existence d'une lésion d'aortite chronique spécifique. B. W. positif.

Présence d'une légère ascite et d'un gros œdème des membres inférieurs. Le foie est augmenté de volume, dur, peu douloureux.

Examen des protides :

	I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
Sérum	1,3461	54,3	1,35	31,25	23,1
Ascite	1,3400	25,6	2,29	17,8	7,8
Œdème	1,3366	7	2,19	4,8	2,2

A l'examen anatomique : grosse dilatation de l'aorte.

Légère sclérose rénale.

Petite cirrhose hépatique diffuse.

OBSERVATION 27

Syndrôme ictéro-ascitique. Néoplasie digestive. Metastase hépatique

Mme Dej... entre salle Frères Côme pour un ictère apparu progressivement, mais constitué en quelques jours : ictère foncé avec signes urinaires, décoloration des matières; en même temps et en quelques jours, augmentation de volume de l'abdomen sans régression de l'ictère; apparition d'un volumineux œdème des membres inférieurs.

L'examen fonctionnel donne :

I. B. P.	18,5
H. v. d. B.	15,5
R. B.	7,8

Galactosurie provoquée :

I.	75	25,5	1,912
II.	112	12	1,320
III.	230	indosable.	
IV.	300	indosable.	

Concentration moyenne : 4,6 ‰.

Examen des protides :

	I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
18-11-32	1,3500	77,3	1,33	44	33
27-11-32	1,3481	67	1,15	35	32

La malade meurt le 28 novembre 1932. L'examen anatomique montre l'existence d'une néoplasie gastrique avec métastase hépatique.

Au point de vue histologique, dégénérescence hépatique considérable avec légère surcharge graisseuse.

OBSERVATION 28

Cirrhose avec poussée d'hépatite à la suite d'une anesthésie chloroformique. Evolution favorable.

M. Y. le B... présente au mois de novembre 1932, à la suite de troubles dyspeptiques, une augmentation progressive de son abdomen; soigné chez lui par une cure diurétique et le repos, tout régresse.

En décembre, au cours d'un épisode fébrile, apparition brusque d'une hydrocèle vaginale; à l'examen, on constate la présence d'une hernie inguinale de ce côté, et d'une hernie crurale de l'autre côté.

Au mois de janvier, dans un service chirurgical, on pratique la cure radicale de la hernie inguinale, avec castration de ce côté; l'anesthésie a été donnée au chloroforme.

Quatre jours après l'intervention, apparition d'un ictère franc, apyrétique, avec pigments et sels dans les urines. En huit jours, l'ictère pâlit et s'efface, mais l'abdomen augmente de volume, et il se constitue une ascite abondante avec hepatomégalie. Pas d'œdème.

Un traitement hydrargirique (cyanure de mercure) entraîne une diurèse abondante avec régression presque complète de son ascite.

En mars 1933, au moment où nous avons examiné le malade, il ne présentait plus d'ascite et avait un bon état général.

M. le B... n'a jamais accusé d'œdème.

Examen des protides :

I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
1,3490	70,5	1,4	41,5	29

OBSERVATION 29

Hyposystolie hépatique sur un foie cirrhotique.

Mme Co..., salle Frères Côme.

Des antécédents éthyliques nets, des cauchemars, du tremblement des doigts, un foie dur peu douloureux, une rate accrochable font penser à une cirrhose ancienne.

De plus, Mme Co..., porteuse d'une lésion mitrale, présente une dyspnée de décubitus et d'effort; à l'auscultation extrasystoles, assourdissement des bruits du cœur. Le foie est augmenté de volume, mais dur et peu douloureux.

Ni œdème ni ascite.

Examen des protides :

I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
1,3484	61,4	1,45	36,2	25,2

OBSERVATION 30

Anémie fébrile grave, évolution rapide vers la mort.

Mme Pi..., dès son entrée à la salle Frères Côme, présente une pâleur subictérique des téguments, avec décoloration des muqueuses. Etat général très touché, température oscillant de 39° à 40°.

Ces troubles seraient survenus au cours d'une bonne santé apparente avec température à 39° d'emblée, et décoloration des téguments en deux jours.

Huit jours après son entrée dans le service, elle meurt dans le collapsus. N'a présenté ni œdème ni ascite.

Protidémie :

I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
1,3470	65,7	1,46	39	26,7

Numération globulaire : 750.000 globules rouges.

Examen anatomique : foie très gros, de teinte jaune. Grosse rate diffuse.

Examen histologique : Dégénérescence grasseuse de tout le lobule hépatique avec prédominance centrolobulaire.

Dégénérescence interstitielle peu marquée. Peu de sclérose au niveau des espaces portes. Présence de follicules tuberculeux avec cellules géantes.

OBSERVATION 31

Cardiaque mitrale avec œdème.

Mme As..., salle Frères Côme ,se présente en hyposystolie avec gros œdème; la cure digitalique fait diminuer l'œdème.

I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
1,3470	60	1,50	36	24

OBSERVATION 32

Ascite à répétition. Syndrome de Banti.
Lésions bacillaires anciennes d'un sommet.

M. Of..., salle Rayet, séjour prolongé à la Guadeloupe. A présenté une lésion du sommet droit avec expectoration bacillifère.

Pas d'éthylisme. Mais augmentation progressive de son abdomen, ponctions répétées. Jamais d'œdème. Grosse splénomégalie.

Galactosurie provoquée :

I.	46	8,3	0,381
II.	18	4,4	0,07
III.	68	3,7	0,25
IV.	318	1,9	0,48

Concentration moyenne : 2,62 ‰.

Protidémie :

	I. R.	A+G	A/G	A 0/00.	G 0/00
Sérum	1,3460	55	1,52	33,3	21,6
Liq. d'ascite.	1,3386	16	1,6	10	6

Liquide d'ascite Rivalta faiblement positif. Peu d'éléments cellulaires, quantité égale de lympho et de polynucléaire.

Après splénectomie, existence tenace d'une faible ascite peut-être due à une bacillose péritonéale.

OBSERVATION 33

Néphrite chronique hypertensive avec poussée de néphrite aiguë.

Mme Es... présente depuis longtemps une hypertension artérielle avec légère albuminurie.

A la suite d'une suppuration streptococcique du pied, apparaît une grosse albuminurie avec cylindrurie et gros œdèmes, qui envahissent les membres inférieurs et l'abdomen. Œdème blanc, indolore, mou, gardant le godet. Constitution en quelques jours d'un hydrothorax droit avec dyspnée intense, entraînant une ponction évacuatrice de 1.200 cm³.

A ce moment, examen des protides :

	I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
Sérum	1,3480	64	1,66	40	24
Liq. pleural..	1,3387	15,6	2,5	11,2	4,4

Sous l'influence du repos, du régime, et d'une cure digitalique et diurétique, les œdèmes régressent, l'état général s'améliore, mais persistance d'un bruit de galop.

OBSERVATION 34

Néphrite chronique hypertensive avec poussée aiguë.

Mlle de Ch..., 22 ans, salle Frères Côme, a présenté, à la suite d'angines une néphrite albuminurique qui paraissait s'être améliorée.

Depuis quelques semaines, elle se plaint de céphalée avec état nauséux et amaurose presque totale.

A l'examen : grosse albuminurie à 4 ‰ avec lipurie (corps biréfringent).

Présence de cylindres granuleux, de nombreux lymphocytes, pas de pus.

Hypertension artérielle à 19,5-14 au Vaquez.

L'urée sanguine, à 0,60 à son arrivée, augmente progressivement pour atteindre 1 g. 15 quinze jours plus tard, avec réduction de l'urée urinaire à 8 gr. ‰.

L'examen de fond de l'œil montre des hémorragies rétinienues.

Examen des protides et des lipides :

I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00	Lipides totaux	Cholesterol
1,3482	66	2,15	45	20,8	6,50	3,70

Pas d'œdème.

OBSERVATION 35

Péritonite bacillaire : Ferney Boulant.

Mlle Tch..., salle Frères Côme.

Péritonite bacillaire, léger épanchement pleural bilatéral, grosse ascite.

	I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
Sérum :	1,3470	58,25	2,7	42,5	15,70
Ascite	1,3416	34,35	2,6	24,9	9,45

Examen du culot de centrifugation :

Polynucléaires	60 %
Cellules endothéliales	10 %
Lymphocytes	20 %
Semis de globules rouges.	

OBSERVATION 36

Albuminurie orthostatique.

Mlle Mo..., 24 ans, bien portante, mais gardant une grosse albuminurie sans œdème, azotémie ni hypertension.

L'albuminurie diminue et même disparaît après un repos au lit.

Dans les antécédents : petite néphrite aiguë.

Examen des protides :

	I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
Sérum	1,3486	90,6	2,91	52,3	18,3
Urine		2,81		2,8	0,01

Etude générale

Pour faciliter l'étude générale de ces faits, nous avons réuni les observations dans deux tableaux :

Le premier suivant les valeurs croissantes du quotient albumineux ; le second suivant les valeurs croissantes de la pression onkotique (P.O.). La pression onkotique (P. O.) est calculée à partir de la teneur du sang en albumines et globulines, et en tenant compte à la fois des chiffres donnés par VON FARKAS et par P. GOVAERTS.

	Von Farkas	Govaerts	Moyenne
1 gr. % d'albumine développe une pression onkotique de...	6,80	7,54	7,20
1 gr. % de globuline	2,51	1,95	2,20

1° RAPPORT DE LA PROTIDÉMIE ET DE L'ÉTAT FONCTIONNEL DU FOIE :

Dès 1922, FILENSKI montre la concomitance de l'augmentation des globulines et de l'insuffisance hépatique.

RUSNIAK, BARATH et KURTY précisent que ces altérations ne se rencontrent que dans les cas d'hépatites avec altération parenchymateuse et non dans les cas d'ictère bénin.

ABRAMI et WALLICH ; WALLICH ; WIENER-WIENER, CIONINI, parviennent à considérer l'inversion du quotient albumineux comme un test d'insuffisance hépatique, lui donnant la valeur d'une épreuve fonctionnelle.

SIGNORELLI déclare qu'en l'absence d'une lésion rénale, l'inversion du rapport albumine/globuline est pathognomonique d'une lésion hépatique. L'ensemble de ce travail ne nous semble pas permettre une telle affirmation : en effet, chez Cu..., observation 37, au cours d'un érysipèle de la face surajouté à l'état cirrhotique grave déjà existant, on constate, malgré les hémorragies digestives, té-

NOM	N°	DIAGNOSTIC	ÉTAT DU FOIE	A+G	A/G	CEDEME	ASCITE	P. O.
Lu ...	1	cirrhose	R. B. 11	88	0,30	0	régression	28
Bo ...	2	néphrite		71	0,32	++++	0	24
Da ...	3	néphrite + cancer		62	0,41	++	0	22,28
Mo ...	4	cirrhose	R. B. 7,2	72	0,47	++	+++	27
De ...	5	cirrhose	R. B. 7	64,1	0,49	0	régression	28,8
Br ...	6	ictère grave		69	0,50	+	0	26,5
Lu ...	7	ictéro-ascitique granulie	R. B. 8,3	60,2	0,50	+	+++	23,3
Le ...	8	ictéro-ascitique granulie		86	0,51	++	++++	34
P	9	ictéro-ascitique	sérieux	84,4	0,63	tardif	++++	35,3
Du ...	10	amylose rénale	peu touché	51	0,68	++	0	21,75
Sa ...	11	cirrhose granulie	R. B. 13	56,6	0,69	+ tardif	++	24
X	12	ictère grave		60,5	0,70	0	0	23,7
Cu ...	13	cirrhose	R. B. 8,80	64	0,73	tardif	++++	24,2
Ru ...	14	ictéro-ascitique	R. B. 9,8	90	0,74	++	+++	38,4
D	15	coma-diabétique		73	0,75	0	0	31,5
Le ...	16	ictéro-ascitique	grave	63,2	0,75	tardif	++++	27,5
Da ...	17	cirrhose	R. B. 4-5	88,5	0,90	0	0	38,75
G	18	néoplasie digestive	peu touché	73,3	0,93	+	+	33,9
D	19	cirrhose	peu touché	90,5	0,98	0	++	42,9
Cl ...	20	néphrite hydropigène		65	1	+++	0	30,7
D	21	cirrhose	grave	59,8	1,05	0	+++	28,5
L	22	cirrhose	R. B. 4	61,4	1,10	0	+++	29,2
Mo ...	23	cachexie		64,5	1,12	+++	0	31,10
Bi ...	24	cirrhose granulie	R. B. 2,4	63,7	1,28	++	+++	31,75
Or ...	25	normal		66	1,30	0	0	33,3
Lié ..	26	asystolie cirrhose		54,3	1,35	++++	+	27,5
Dej ..	27	ictéro-ascitique néoplasie	R. B. 7,8	77	1,33	++	+++	33,8
Le B..	28	cirrhose		70,5	1,40	0	0	35,9
Co ...	29	cirrhose asystolie		61,4	1,45	0	0	31,5
Pi	30	anémie fébrile		65,7	1,46	0	0	33,9
As ...	31	cardiaque		60	1,50	+	0	31,3
Of ...	32	Banti	peu touché	55	1,52	0	++	28,75
Es ...	33	néphrite aiguë		64	1,66	+++	0	34
De Ch.	34	néphrite hypertensive		66	2,15	0	0	37
Tch ..	35	péritonite bacillaire		58,25	2,7	0	+++	33,7
Mo ...	36	albuminurie orthostatique		90,6	2,91	0	0	40,5

NOM	N°	P. O.	CEDEME	ASCITE	DIAGNOSTIC	NOM	N°	CEDEME	ASCITE	DIAGNOSTIC
Du .. 10	21,75		++	0	amylose	As ... 31	31,3	+	0	cardiaque
Da ... 3	22,28		++	0	néphrite	D 15	31,5	0	0	coma diabétique
Lu ... 7	23,3		+	+++	ictéro-ascitique	Co ... 29	31,5	0	0	asystolie
X 12	23,7		0	0	ictère grave	Bi ... 24	31,75	++	+++	cirrhosegranulie
Bo ... 2	24		+++	0	néphrite	Or ... 25	33,3	0	0	normal
Sa ... 11	24		tardif	+++	cirrhose	Tc ... 35	33,7	0	+++	ascite bacillaire
Cu ... 13	24,2		tardif	+++	cirrhose	Pi 30	33,9	0	0	anémie fébrile
Br ... 6	26,5		+	0	ictère grave	Gl ... 18	33,9	+	+	cancer (?)
Mo .. 4	27		++	+++	cirrhose	Le ... 8	34	++	+++	ictéro-ascitique
Le ... 16	27,5		tardif	+++	ictéro-ascitique	Es ... 33	34	+++	0	néphrite
Lu ... 1	28		0	régress.	cirrhose	Le ... 28	35,9	0	0	cirrhose
D 21	28,5		0	+++	cirrhose	Ch ... 34	37	0	0	néphrite
Of ... 32	28,75		0	+++	Banti	Ru ... 14	38,4	++	+++	ictéro-ascitique
De ... 5	28,8		0	régress.	cirrhose	Da ... 17	38,75	0	0	cirrhose
L 22	29,2		0	+++	cirrhose	Dej ... 27	38,8	+++	+++	ictéro-ascitique
Cl ... 20	30,7		+++	0	néphrite	Mo ... 36	40,5	0	0	albuminurie
Mo ... 23	31,10		++	0	cachexie	D 19	42,9	0	++	cirrhose

moins de l'insuffisance hépatique, un quotient albumineux qui revient à la normale (0,70-1,35), tandis que l'ascite ne se reproduit plus.

Les fortes inversions de A/G se rencontrent avec plus de fréquence chez les néphritiques que chez les hépatiques.

Un syndrome d'hépatite ascitogène peut ne pas s'accompagner de gros déséquilibre protidique comme chez Mme Le... (observation 16) où la galactosurie est très élevée (concentration de 49 ‰ dans le premier échantillon (normale 6 ‰). M. Ru..., 14, qui malgré un état hépatique grave (R. B. 9.8) a un rapport A/G 0.74 avec une protidémie de 90.

Nous ne pouvons que constater, d'accord avec les auteurs, que l'inversion du rapport A/G se rencontre avec fréquence dans les états d'hépatites chroniques; il constitue, vis-à-vis de ces affections, un facteur de probabilité plutôt que de certitude.

En comparant l'examen fonctionnel du foie par les différentes méthodes exposées, nous n'avons pas constaté un réel accord avec la protidémie, et, par suite, nous ne saurions accorder une valeur diagnostique et pronostique que dans des cas avérés et avancés, alors que l'examen clinique, seul, a fourni des renseignements autrement probants et sûrs que l'examen protidique.

Au début d'une affection hépatique, avec des signes larvés, alors que le diagnostic clinique erre, les renseignements fournis par l'étude de la protidémie ne sauraient que bien rarement trancher le différend : en effet, $A/G = 1.30$ peut se rencontrer chez un sujet normal comme Or... 25. Aussi bien que 1.33 au cours d'une hépatite comme chez Dej..., 27.

Au point de vue *pronostic* des affections hépatiques, WALLICH, CIONINI et d'autres auteurs, attachant à l'équilibre de A/G une importance en tant que témoin de l'état fonctionnel de la cellule hépatique, en tirent des conclusions sur le pronostic de l'affection. Il n'est pas douteux que les malades porteurs d'un gros déséquilibre du quotient albumineux présentent un état grave et évo-

luent en général vers la mort; mais, nous verrons comment l'étude expérimentale des hypoprotidémies, nous a permis de juger ce fait, faisant une part à l'atteinte tissulaire engendrée par ce déséquilibre lui même qui serait à la fois cause et causé par la lésion.

2° PRESSION ONKOTIQUE ET OÈDÈME.

Attribuer à la baisse de la pression onkotique (P.O.) un rôle important et parfois même unique, dans la pathogénie de l'œdème non inflammatoire, découle directement des conceptions de BAYLIS et de BERGER sur l'équilibre entre les pressions hydrostatiques et onkotique à l'intérieur des capillaires.

GOVAERTS, d'une part, WALLICH, d'autre part, constatant chez les cirrhotiques la fréquence du bouleversement des protides avec baisse onkotique du sérum, y rattachent la production de l'œdème et de l'ascite.

Si nous considérons la pression onkotique du sérum des malades envisagés, nous constatons que, dans certains cas de cirrhose, ascite et œdème existent malgré une tension onkotique élevée : Ru..., 14, a une P. O. de 38.4. Da..., 17, qui a présenté une ascite et de gros œdèmes peu de temps avant l'examen, et qui se trouve en équilibre hydrique instable, présente une P. O. de 38.75.

Quant au maximum onkotique observé dans la série de malades, il se trouve être chez un homme porteur d'une grosse ascite, D..., 19. P. O. = 42.9. Tandis que Lu..., 1, et D..., 5, avec une P. O. à 28 à 28.5, résorbent ascite et œdème, sans amélioration de l'état hépatique.

Nous ne saurions donc, avec ABRAMI et WALLICH, avec GOVAERTS, trouver dans la baisse de pression onkotique la cause unique de l'œdème hépatique et de l'ascite cirrhotique.

On ne peut, certes, nier la fréquente réalité de cette baisse onkotique au cours des cirrhoses et des néphrites hydropigènes; cet état peut être suffisant, mais ne semble pas être toujours nécessaire à la formation d'œdème. En tous cas, si la baisse de pouvoir d'imbibition du plasma ne crée pas toujours l'œdème, elle faci-

lite l'effraction de liquide hors des capillaires et s'oppose à la réabsorption du liquide interstitiel.

Dans les cirrhoses étudiées, l'œdème primitif, préascitique ou supérieur, est rarement observé, mais ce que l'on constate le plus souvent c'est l'infiltration des membres inférieurs à la faveur de la pression qu'exerce l'ascite sur la circulation de retour et le phénomène de balancement entre l'ascite et l'œdème décrit par LEMIERRE et LEVESQUE, qui réalise un véritable test de transsudation de FIESSINGER, SANDOR et OLIVIER, alors que les ascites bacillaires et néoplasiques n'entraînent que plus rarement des œdèmes des jambes grâce à la pression onkotique élevée que possède le sang de ces malades.

D'ailleurs, un œdème de la face, des membres supérieurs, ou préascitique, ne peut s'expliquer par une hypertension veineuse; de plus, expliquer l'œdème par l'ascité ne fait que déplacer le problème et non le résoudre; l'hypertension portale n'étant pas toujours suffisante pour expliquer l'ascite.

Nous nous réservons d'étudier les mécanismes possibles de l'œdème dans un chapitre ultérieur, nous bornant ici aux constatations que nous permettent les observations rapportées.

Il est intéressant de rappeler avec quelle fréquence les hépatiques présentent des signes de *fragilité vasculaire*.

La présence de varices œsophagiennes, d'hémorroïdes, les gengivorragies, épistaxis, hémorragies digestives ou autres, sont un test de ce que le professeur Noël FIESSINGER a proposé de nommer la méiopragie capillaire de ces malades.

Cette fragilité des parois vasculaires semble pouvoir, dans certains cas, faciliter le passage de liquide, la baisse de pression onkotique s'opposant à la plus grande réabsorption en sens inverse.

Cependant, certains malades, qui résorbent leurs œdè-

mes ou qui n'en ont pas, ont des accidents hémorragiques arguant en faveur d'une fragilité vasculaire, comme Lu..., 1, par exemple.

OBSERVATION 37

Evolution d'une cirrhose suivie pendant un an.

M. Cu..., salle Rayer, 39 ans.

Pour la première fois, en 1930, le malade présente quelques troubles digestifs rapidement amendés par le repos et Cu..., porteur aux halles, peut reprendre et assurer son rude travail jusqu'au mois d'août 1931.

A ce moment, il se plaint d'anorexie croissante avec fatigue intense; on met en évidence à ce moment, des signes d'éthylisme que le malade ne cherche pas à nier; il accuse 3 litres de vin par jour et de fréquents apéritifs, dès août 1931 apparaissent des cauchemars, du tremblement léger des doigts, des épistaxis fréquents et la présence tenace d'œdème malléolaire, l'abdomen augmente de volume.

Devant la persistance et l'aggravation de ces troubles, le malade entre à la salle Rayer le 23 octobre 1931.

A ce moment, on note du subictère des conjonctives, une ascite abondante avec grosse circulation collatérale.

Le foie et la rate ne peuvent être palpés par suite de l'abondance de l'ascite; à la base droite du poumon, on constate la présence d'un léger épanchement pleural à Rivalta faiblement positif, et contenant des cellules endothéliales et quelques lymphocytes.

Aux membres inférieurs, l'œdème est assez marqué blanc mou, indolore, gardant le godet.

Les urines sont foncées, contenant des pigments et des sels, les matières décolorées.

Une épreuve de galactosurie provoquée donne :

24 octobre 1931 :

	Volume	Concentration pour 1.000	Quantité éliminée
I.	77	14	1,07
II.	66	12,3	0,81
III.	210	4,7	0,98
IV.	2.400	traces	traces
Concentration moyenne : 1,03 $\frac{g}{100}$			

25 octobre 1931. Le malade présente une crise de delirium tremens.

26 octobre 1931. Régression des symptômes délirants mais persistance de signes d'intoxication polypeptidique centrale avec raideur de la nuque, signe de Kernig.

La ponction lombaire montre :

N total non protéique	159 mg
N polypeptidique	39 mg
Indice de clivage	0,24

29 octobre 1931. Le Kernig persiste. L'ascite augmente de pression.

Examen fonctionnel du foie :

H. V. d. B.	7,01
I. B. P.	5,80
Rose Bengale	6,61

Les signes méningés ne régressent totalement que vers le 10 novembre.

14 novembre 1931. On institue un traitement au neptal puis au cyanure, qui entraînent une abondante diurèse qui fait momentanément diminuer l'ascite.

20 novembre 1931. La diurèse diminue, l'ascite augmente.

23 novembre 1931. Ponction d'ascite de 7 litres 1/2. Les œdèmes fondent du jour au lendemain, la diurèse augmente légèrement.

Le malade présente du 20 novembre au 20 décembre 1931 un épisode pulmonaire fébrile avec râles fins aux bases, température entre 38° et 38°5, parfois même atteignant 39°; pendant cette période, l'ascite ne semble pas se reformer et on note un amaigrissement de 12 kg. 300.

22 décembre 1931. Les signes généraux et pulmonaires se sont amendés, le malade ne tousse presque plus, mais la courbe de poids remonte et l'abdomen augmente à nouveau de volume.

16 janvier 1932. Ponction d'ascite de 12 litres.

21 janvier 1932. Galactosurie provoquée :

I.	136	4,5	0,59
II.	82	10	0,83
III.	70	3	0,29
IV.	775	traces	

Concentration moyennée : 1,6 ‰.

1^{er} février 1932. Augmentation lente mais soutenue de l'ascite et de l'œdème des membres inférieurs. Le malade répond mal au neptal et au cyanure.

4 février 1932. Examen des protides :

	I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
Sérum	1,3505	69	0,7	29	40
Ascite.	1,3390	19,4	1,2	12	10
Œdème.	1,3349	6,4	1,4	4,03	2,8

Examen fonctionnel du foie :

H. V. d. B.	1,04
I. B. P.	4,10
R. B.	4

5 février 1932. Paracenthèse de 14 litres qui soulage le malade et vide les œdèmes, mais l'ascite se reforme rapidement et le 26 février, nouvelle paracenthèse de 16 litres.

28 février. Le malade présente un mauvais état général, il est anxieux, se plaint de douleurs siégeant au niveau de l'angle de la mâchoire : présence d'une adénopathie sous angulo-maxillaire douloureuse.

1^{er} mars. La température s'est brusquement élevée à 40°5 avec accentuation des douleurs au niveau de l'angle de la mâchoire.

2 mars. Apparition, à la racine du nez, d'une plaque d'erysipèle qui gagne en quelques heures les joues des deux côtés, la température reste élevée, l'état général bon.

3 mars. Extension de la plaque qui gagne le cuir chevelu; présence de vésicules sur la plaque.

8 mars. Abondantes hémorragies par la bouche et l'anus : hémorragies de sang rouge suivies de mélena.

Œdème des jambes.

10 mars. On place dans la cuisse un tube de Southey.

11 mars. Ponction d'ascite de 7 litres.

Examen des protides :

	I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
Sérum	1,3459	69	1,51	41,5	27,5
Ascite	1,3371	11,8	1,7	7,4	4,4
Œdème.	1,3349	2,2	3	1,65	0,55

13 mars. Au niveau du tube de Southey, apparition d'une plaque de lymphangite à allure erysipélateuse et qui gagne en deux jours la fosse iliaque et la région lombaire gauche; l'état général est profondément altéré. La température oscille entre 39° et 40°.

21 au 23 mars. La température tombe. Crise urinaire larvée; mais formation d'abcès multiples à la cuisse, à l'angle du maxillaire et au cuir chevelu.

Des ponctions de ces abcès ensemencés donnent une culture de staphylocoques dorés purs.

3 avril. Ponction de 12 litres.

13 avril. Ponction de 12 litres. Examen des protides.

	I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
	—	—	—	—	—
Sérum.	1,3478	64	0,50	23	41
Ascite.	1,3370	9,4	0,90	4,6	5

L'ascite se reproduit très rapidement.

		I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
		—	—	—	—	—
23 avril . .	18 l.	1,3369	9,1	0,9	4,35	4,75
6 mai . . .	13 l.	1,3366	11,4	1,37	6,6	4,8
15 mai . . .	18 l.	1,3369	9,8	0,96	4,8	5
26 mai . . .	19 l.					

27 mai. L'état général s'aggrave.

5 juin. Examen des protides :

I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
—	—	—	—	—
1,3480	64	0,83	29	35

6 juin ponction partielle 13 l. 1/2, vomissements, mauvais état général.

15 juin. R. B. 5.

19 juin. Ponction de 13 l.

30 juin. Ponction 12 l. 1/2

le malade se sent mieux.

12 juillet. Ponction 14 l.

I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
—	—	—	—	—
1,3362	10,6	0,97	5,25	5,40
1,3469	63,2	0,85	28,6	34,6

22 juillet 15 l.
 1^{er} août 15 l.
 21 août 14 l. 1/2
 1^{er} septembre . 13 l.
 12 septembre . 14 l. 1/2
 22 septembre . 13 l.
 3 octobre ... 10 l.

Devant la répétition de l'ascite, l'état général du malade qui décline, son anxiété surtout et son insistance à demander un acte chirurgical, on se décide à tenter une opération de Talma de manière à essayer de soulager la circulation porte et cave.

Le malade supporte assez bien l'intervention, mais par suite d'une mauvaise paroi les fils ne peuvent tenir, une éventration se produit par laquelle l'ascite s'écoule.

Au début de novembre, le malade verse doucement dans un état de somnolence subcômateux.

5 novembre. Examen des protides :

I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
—	—	—	—	—
1,3454	54,8	1,22	29,8	24,5

Décès le 9 novembre avec hémathémèse et collapsus.

A l'examen anatomique, on constate un foie petit (1.220 gr.) et dur, très adhérent aux organes voisins, présentant l'aspect typique de foie glacé; sur la face inférieure, on constate une zone de fines granulations arrondies et saillantes à aspects nodulaires plus marqués en coupe que sur la surface.

Rate volumineuse, 260 gr., sclérosée, présente de fortes réactions de perisplénite, a un même aspect glacé que le foie.

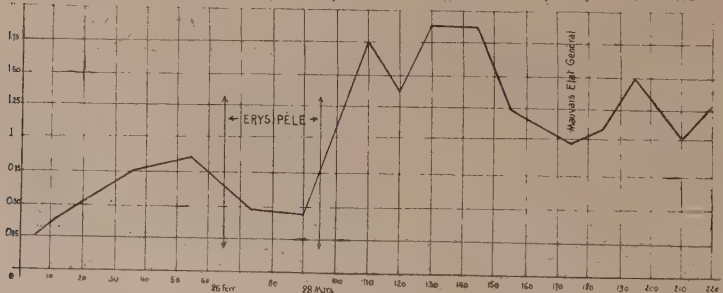
Reins normaux.

Sur la muqueuse gastrique aucune ulcération, mais la zone de la petite courbure présente un fin piqueté noirâtre.

Examen microscopique. Dégénérescence centrolobulaire très marquée. Grosse réaction fibreuse avec cellules nononucléaires.

Cul. Observation 37

Evolution de la Teneur moyenne quotidienne en Albumines(A+G) de l'Ascite



ASCITE DE CU... OBSERVATION 37

Dates	VOLUME			A + G	QUANTITÉ D'ALBUMINE PERDUE	
	Nombre de jours	Total	par jour		Total	par jour
21-IX-31	26	7,500	0,40		136	7,50
16-I-32	20	-0,000	0,70	19,4	190	13,50
5-II-32	21	14,000	0,79		332	15,50
26-II	13	16,000	0,53	11,8	188	6,30
11-III	23	7,000	0,50		82	5,90
3-IV	10	12,000	1,20	9,6	115	11,50
13-IV	10	12,000	1,80	9,1	103	16,50
23-IV	13	18,000	1,00	11,4	205	11,40
6-V	9	13,000	2,00	9,8	145	19,60
15-V	11	18,000	1,70		175	16,50
26-V	11	19,000	1,20		185	11,80
6-VI	13	13,500	1,00		130	9,80
19-VI	11	13,000	1,10		127	10,00
30-VI	12	12,500	1,15		122	10,00
12-VII	10	14,000	1,50	10,6	137	16,50
22-VII	8	15,000	1,80		160	19,00
1-VIII	11	15,000	1,10		160	11,50
12-VIII	9	14,000	1,60		151	17,00
21-VIII	10	14,500	1,30		153	13,80
1-IX	12	13,000	1,20		140	12,50
12-IX	11	14,500	1,30		153	13,8
22-IX	11	13,000	1,00		140	10,00
3-X		10,500			110	
Quantité totale..		308,500	Albumine totale.		3.529 gr.	

Elimination moyenne de protides par jour :

$$\frac{3.529}{308,500} = 11 \text{ gr. } 4$$

Ce malade, assez rapidement, présente, et pour la première fois, une lésion hépatique ascitogène. Vin et alcool ont été supprimés dès le début, et le régime rigoureusement suivi, sans obtenir cependant de régression de l'ascite.

L'examen fonctionnel du foie, pratiqué trois mois après son entrée dans le service, montre un parenchyme hépatique relativement peu lésé, avec une épreuve de Rose Bengale à peine supérieure à la normale; la galactosurie provoquée révèle une opsiurie légère avec élimination un peu prolongée, mais la concentration moyenne ne dépasse pas 1,60. Seul, le déséquilibre protidique est déjà important, avec un rapport A/G à 0,70.

Malgré la cessation de l'agent toxique, la lésion parenchymateuse s'accroît lentement, l'ascite se reproduit plus rapidement, comme l'indique la courbe.

Mais les lésions hépatiques semblent assez peu intenses et permettent au malade de faire les frais d'un épisode infectieux aigu; et il est curieux de remarquer que l'évolution de l'érysipèle s'accompagne de cessation d'évolution de l'ascite, malgré la lésion hépatique qui s'extériorise par des hémorragies digestives.

Un dosage de protides pratiqué à la période critique de l'érysipèle montre un redressement du quotient albumineux; dès que le malade retrouve son état antérieur, l'ascite se reproduit avec rapidité, et le quotient albumineux s'inverse à nouveau.

Cessation de l'ascite, redressement du quotient albumineux, réapparition de l'ascite, inversion du quotient albumineux apparaissent liés l'un à l'autre par des relations de cause à effet; mais auquel des deux attribuer la cause? Nous ne saurions ici conclure; nous verrons ce que les données expérimentales nous permettent de penser là-dessus.

Au mois de juin, Cu... présente un mauvais état général avec grosse fatigue, anorexie, vomissements; à ce moment, on constate une diminution légère de la production de l'ascite.

Certains malades comme Lu..., D... semblent s'opposer

à la production d'ascite proportionnellement à la chute de leur état général; cela paraît assez paradoxal au premier abord et difficile à expliquer. L'ascite ne se formant plus, le plasma perd en moins les albumines qui passaient dans le liquide d'ascite.

Chez Cu..., les quantités d'albumine perdues par suite des paracentèses sont considérables; un calcul approximatif conduit aux chiffres suivants :

Quantité totale d'ascite vidée : 308 l. 500.

Quantité totale de protides éliminés : 3.529 gr.

Élimination moyenne par jour : 11 gr. 4, donc supérieure à celle observée dans beaucoup de néphroses.

Chez ce malade dont le foie est relativement peu lésé, cette élimination protidique relativement plus riche en séro-albumines que le sang, peut être considérée sinon comme l'origine des désordres protidiques, du moins comme facteur d'entretien de la chute du quotient albumineux; et comme, d'après beaucoup d'auteurs, même à l'état normal, les globulines se régénèrent plus rapidement que les albumines, l'inversion du quotient albumineux apparaît comme une des conséquences immédiates et nécessaires de cette élimination quotidienne surtout riche en séro-albumine; cette inversion avec hypoprotidémie facilitant la fuite du liquide hors des vaisseaux aura donc tendance à s'entretenir d'elle-même.

De l'étude d'ensemble de ces malades, il ressort donc que : tandis que, certains désordres protidiques peuvent être, en première approximation, attribués à une perturbation dans la genèse des protides sanguins, et dans leur métabolisme, traduisant ainsi une atteinte parenchymateuse, plus généralement tissulaire; chez d'autres, l'élimination exagérée des protides, dans les proportions observées, peut être considérée comme ayant un rôle prépondérant dans le déséquilibre protidique.

Un agent toxique, comme l'alcool, par exemple, passant dans la circulation, lèse d'une manière élective quel-

ques tissus, entraînant des altérations passagères ou définitives de certaines cellules, tout spécialement les cellules nerveuse et hépatique; mais peuvent atteindre, d'une manière plus discrète, d'autres éléments, créant des désordres plus frustes dans d'autres domaines.

Le système endocrinien, si sensible, peut lui-même participer à ces altérations.

L'action des glandes endocrines a été mis en évidence par divers auteurs, quant au métabolisme protidique et hydrique.

LÆPER et ses collaborateurs ont montré l'action de la glande *thyroïde* dans l'équilibre protidique; ils mettent en valeur la fonction protéocrasique du corps thyroïde, et montrent l'action de la thyroxine sur l'équilibre protidique.

Chez les hypothyroïdiens, ils mettent en valeur le rôle de l'opothérapie sur le quotient albumineux qui s'élève notablement après le traitement par augmentation relative et absolue de la séro-albumine et baisse légère de la séro-globuline avec augmentation très restreinte du total protidique.

FUJIMAKI et HILDEBRANDT montrent, chez le lapin, des altérations de la paroi capillaire avec hydrémie résultant de l'action de la thyroxine; EMDEN et ADLER constatent l'augmentation de la perméabilité de la peau de grenouille dans l'eau contenant de la thyroxine.

BIASOTTI attire l'attention sur l'influence de l'extrait de lobe postérieur l'*hypophyse* sur l'imbibition des tissus, HARVEY CUSHING sur la diurèse, le lobe postérieur d'hypophyse entravant la sécrétion de l'urine.

D'autres glandes vasculaires internes peuvent avoir un rôle : on connaît l'action du glutathion dans les phénomènes de synthèse par suite de ses propriétés oxydo-réductrices. La rate métabolise le cholestérol et participe peut-être à la protidogenèse.

Tout le système endocrinien d'ailleurs, réagit synergi-

quement, comme l'a fait remarquer dernièrement encore le Professeur FIESSINGER : l'une des glandes ne pouvant être lésée sans retentir sur d'autres.

L'organisme est trop complexe pour que, à un même effet ne correspondent pas plusieurs causes ou inversement ; et ces causes associées entre elles, forment autant de cas cliniques différents.

C'est pourquoi on ne saurait s'étonner de constater, pour un même trouble, un comportement si différent d'un malade à l'autre.

V. — ETUDE EXPERIMENTALE

Nous avons eu le privilège de pouvoir pratiquer, au laboratoire de Médecine expérimentale, et sous la direction du Professeur Noël FIESSINGER, toute une série d'expériences.

Dans une série d'observations, nous avons étudié le retentissement sur les protides des intoxications endogènes et exogènes.

Puis le comportement d'un organisme normal en présence d'une ablation forte et continue des éléments constituant le plasma.

Enfin l'étude de deux états de cachexie expérimentale.

La protidémie normale chez le chien :

CODOUNIS constate que la protédémie normale chez le chien, comme chez l'homme, est soumise à de grosses variations individuelles, mais, en moyenne, présente des valeurs très proches de celles observées chez l'homme. De nombreux dosages, effectués par nous-même sur des chiens en bon état de santé apparente, sont pleinement d'accord avec ces constatations.

INTOXICATIONS EXPÉRIMENTALES :

a) Intoxication exogène à l'huile phosphorée :

Ce chien (n° 54) dont l'observation plus complète est donnée plus haut (cf. chap. IV) est soumis tous les 4 ou 5 jours à une injection d'huile phosphorée, les protides sont dosés à 4 reprises différentes pendant le temps de l'expérimentation.

	I. R.	A+G	A/G	Albumine Globuline		R. B.
				0/00	0/00	
Avant :	—	—	—	—	—	—
13-4-32 ..	1,3480	63,65	1,74	40,5	23,15	2,6
2-5-32 ...	1,3474	60,75	1,59	37,5	23,25	4,2
27-5-32 ..	1,3470	57	1,48	34	23	3,70
16-6-32 ..	1,3431	46	1,05	23,7	22,5	

on constate donc une chute régulière et soutenue des protides ; il est à remarquer que le taux des globulines présente une constance absolue (23.15 - 23.25 - 23 - 22.5), la chute ne portant que sur les albumines qui, en deux mois, se trouvent presque réduites de moitié (40.5 à 23.7).

Comme signes généraux, ce chien maigrit et se cachectise rapidement, présente un ictère net un mois et demi après la mise en expérience ; pas d'œdème. L'examen histologique du foie révèle l'existence d'une hépatite dégénérative avec altération vacuolaire de tout le lobule.

L'intoxication exogène progressive entraîne donc, en même temps que l'atteinte dégénérative du parenchyme hépatique, une diminution de la production des albumines sans atteinte des globulines.

L'examen fonctionnel du foie au rose bengale donne peu de renseignements sur la progressivité des lésions ; il est d'ailleurs à remarquer que cette épreuve se montre moins fidèle sur l'animal que sur l'homme, peut-être en raison d'une mise au point moins bien établie dans l'expérimentation qu'en clinique.

b) Intoxication endogène :

Sur un chien (72), une ligature du cholédoque et du cystique est pratiquée par le P^r N. FIESSINGER et R. CATTAN ; rapidement un ictère se constitue avec signes urinaires.

Huit jours après l'intervention, apparition aux deux membres antérieurs d'un œdème mou, indolore, prenant le godet : l'examen des protides donne :

	I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
5-6-32 avant.	1,3490	70	1,1	37	34
14-6-32	1,3470	61	0,87	27,7	33,5

l'examen anatomique du chien montre : un foie dur à la section.

Au point de vue histologique, une hépatite dégénérative totale et centro lobulaire sans aucun caractère biliaire.

Le rein est en intégrité presque totale.

Dans ces deux cas d'intoxication, tant endogène qu'exogène, l'atteinte hépatique s'est traduite par une diminution des albumines sans altération des globulines. Dans le second cas seul, l'œdème accompagne la chute protidémique et l'inversion du rapport albumine/globuline, alors même que la tension onkotiques du chien 54 est plus faible et de beaucoup que celle du chien 72 porteur d'œdème.

PLASMAPHÉRÈSES,

Etude historique :

L'influence de la pression osmotique sur les échanges aqueux établie par STARLING, la formation d'un œdème par abaissement onkotique étudié par STARY dès 1891, EPSTEIN en 1917, par KROGH, GOVAERTS, SCHADE et CLAUSSEN ; RUSZNYAK ; ACHARD, GRIGAUT et CODOUNIS, R. WALLICH et d'autres encore.

L'étude des régénérations potidiques par KERR, HURWITZ et WHIPPLE ; CUVELIER et PATOIS.

Autant de facteurs qui incitèrent divers auteurs à pratiquer sur l'animal une déplétion sanguine ou plasmatique, afin d'étudier le comportement de ces organismes. Miss FISHBERG, plus tard R. WALLICH pratiquent sur des lapins des saignées petites et répétées ;

KERR, HURWITZ et WHIPPLE s'adressent au chien sur lequel ils peuvent pratiquer des saignées plus copieuses.

Van SLIKE, en 1925, provoque expérimentalement des œdèmes par hypoprotidémie BARKER et KIRK ; SHELBURN S. A. et EGLOFF W. C. ; L. LEITER ; DARROW, HOPPER et M. KATHER CARY, pour obtenir des déplétions plasmatiques plus importantes, provoquent chez le chien de larges saignées avec réinjection des éléments figurés en solution isotonique.

Les résultats obtenus par cette méthode diffèrent un peu suivant les auteurs, cependant ils peuvent s'organiser comme suit :

1) une hypoprotidémie se constitue rapidement avec un déséquilibre inconstant et toujours peu net du quotient albumineux ;

2) l'œdème se produit facilement au-dessous d'un certain taux de protides ;

3) le chlorure de sodium est nécessaire, ou favorise l'apparition de cet œdème.

Expériences personnelles :

Nous avons repris la technique de L. LEITER pour pratiquer sur 7 chiens des plasmaphérèses ; technique légèrement modifiée par suite de contingences matérielles.

Technique des plasmaphérèses :

Des chiens de taille moyenne restent soumis au régime ordinaire du chenil consistant en soupe avec pain et viande donnée le soir après tous les examens ; seule sera variable la ration en chlorure de sodium. Matin et soir, ces chiens subissent par voie cardiaque une saignée de 150 à 300 cc. Le chien est attaché en position dorso-lombaire, son thorax rasé du côté gauche : le cœur se projette sur une aire assez étendue occupant en hauteur du troisième au sixième espace intercostal.

Il importe de ponctionner le myocarde assez bas, afin d'éviter la blessure des gros troncs coronaires, qui pourraient causer une mort reflexe presque instantanée par hemopéricarde brusquement constitué.

Nous avons choisi, par habitude peut-être, le 5^e espace intercostal gauche, et avons pratiqué la ponction à deux ou trois centimètres du bord gauche du manubrium sternal. Dès que les téguments sont traversés normalement, l'aiguille est dirigée légèrement en haut et à droite; le cœur se sent à la pointe de l'aiguille, battant et résistant; d'une impulsion brusque, afin de ne pas glisser sur la paroi externe du myocarde, on pénètre dans le ventricule à un ou deux centimètres de profondeur.

Le mandrin enlevé, le sang jaillit brusquement, si on se trouve dans le ventricule gauche, cas le plus fréquent, avec moins de force et moins rutilant, si on se trouve dans le cœur droit.

Le trocart employé mesurait 9 cm. 5 et 10/10^e sans œil latéral; avec ce diamètre relativement très restreint, il est difficile de recueillir une grande quantité de sang sans employer une aspiration forte; ne disposant pas de seringue assez volumineuse, nous avons eu recours à des ballons de 500 cc. en Pyrex à 2 tubulures de verre, dont l'une touche au fond du ballon et est reliée par l'intermédiaire d'un tuyau de caoutchouc à un embout s'adaptant exactement au trocart; l'autre tubulure est en rapport, par un tuyau en caoutchouc terminé par un embout de verre, avec la bouche de l'opérateur qui peut ainsi aspirer le sang dans le ballon et éviter la coagulation dans l'aiguille.

Le ballon contient 10 cc. d'une solution stérile de citrate de soude à 20 %, tubes de verre, caoutchoucs et aiguille après avoir été stérilisés sont citratés avec la solution stérile.

La ponction du cœur est très rapidement faite et le chien ne manifeste une certaine douleur que lors de la traversée des téguments; l'anesthésie se montre donc en tous cas inutile. Dès que la quantité de sang dans le

ballon est suffisante, le trocart est retiré rapidement ; un peu d'éther sur l'orifice cutané, une compresse maintenue avec un peu de leucoplast suffisent à éviter l'infection locale qui pourrait gêner lors des ponctions ultérieures.

Pour les réinjections, nous avons utilisé le même dispositif : le ballon contenant les hématies en suspension physiologique, est placé quelques instants au bain-marie à 40° ; une aiguille à prise de sang ordinaire est placée dans la jugulaire et l'opérateur assure une certaine pression dans le ballon pour permettre l'écoulement du liquide. Un tampon de coton cardé est placé dans l'embout de verre en rapport avec la bouche de l'opérateur.

Le sang citraté recueilli est transvasé dans des tubes à centrifuger lavés à l'alcool et à l'éther ; le sang est filtré sur deux épaisseurs de gaze stérile afin d'arrêter les caillots qui auraient pu se former.

Après centrifugation, le plasma est prélevé à la pipette, mesuré, et les éléments figurés remis en suspension dans une solution physiologique alcaline du type Locke, dont voici la formule :

Chlorure de sodium	7 g.
Bicarbonate de sodium	2 g.
Chlorure de potassium	0 g. 42
Eau distillée qsp.	1.000 cc.

à stériliser en flacons canettes.

La suspension est conservée au frais, mais non à la glacière, pour être utilisée lors de la saignée suivante.

Nous ne donnons qu'un bref résumé de chaque expérience, de plus amples détails ayant été exposés dans un récent travail en collaboration avec le P^r FIESSINGER (1) ; comme dans ce mémoire, nous diviserons les expériences en deux séries : les *expériences prolongées* ayant duré plus de huit jours, qui nous permettront d'étudier les lésions plus profondes de l'organisme, et les *expériences courtes* nous permettront d'analyser les réactions primi-

(1) NOEL FIESSINGER et S. GOTHÉ : Anémie plasmatique (*Le Sang*, janvier 1934).

tives d'un organisme normal, en présence d'un déséquilibre massif.

I. — EXPÉRIENCES DE LONGUE DURÉE

I. — Chien bâtard de 21 kgs

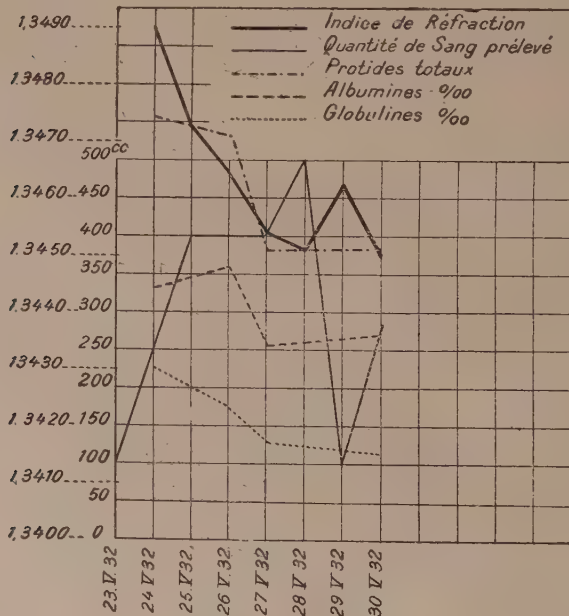
Durée de l'expérience : 9 jours.

Quantité de sang prélevé : 2 l. 500.

Quantité de plasma enlevé : 1 l. 550. .

Date	I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00	Quantité de plasma prélevé
23-5-32..						50 cm ³ .
24-5-32..	1,3490	74	1,44	44	30	120 cm ³ .
25-5-32..	1,3472					220 cm ³ .
26-5-32..	1,3464	71	2	48	23	250 cm ³ .
27-5-32..	1,3454	51	1,84	33,8	18	310 cm ³ .
28-5-32..	1,3451					340 cm ³ .
30-5-32..	1,3450	51,5	2,3	36	15,5	180 cm ³ .

A 16 h. le chien meurt par hémopéricarde.



Expérience N° 1

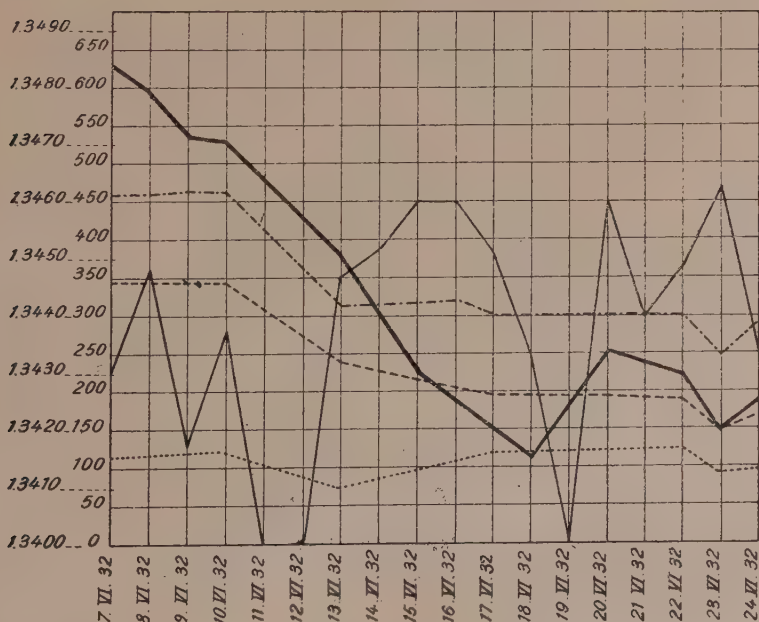
II. — Chienne de 12 kgs

Durée de l'expérience : 19 jours.

Quantité de sang prélevé : 4 l. 980.

Quantité de plasma enlevé : 3 l. 385.

Date	I.R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00	Quantité de plasma prélevé	
7-6-32	1,3484	61	3	46	15	125	
8-6-32	1,3480					240	
9-6-32	1,3472					80	
10-6-32	1,3470	61,5	2,8	45,5	16	190	
12-6-32	1,3450	42	3,2	32	10	200	ingestion d'une solution chloru- rée sodique
14-6-32						250	crise convulsive tétaniforme
15-6-32	1,3430					310	
16-6-32	1,3425	43	1,7	27	16	300	
17-6-32	1,3420					220	albumine dans les urines
18-6-32	1,3415	40	2	26	14	180	léger œdème
20-6-32	1,3434	calcémie au cours d'une crise tétaniforme 0,93				180	crise tétaniforme
21-6-32						290	
22-6-32	1,3430	40	1,5	24	16	260	ingestion de 5 cm ³ de Cl ₂ Ca à 5 %
23-6-32	1,3420	30	1,67	20,8	12,5	360	œdème des pattes postérieures GR : 3.750.000 anisocytose
24-6-32	1,3425						œdème net.
25-6-32	Mort du chien.						



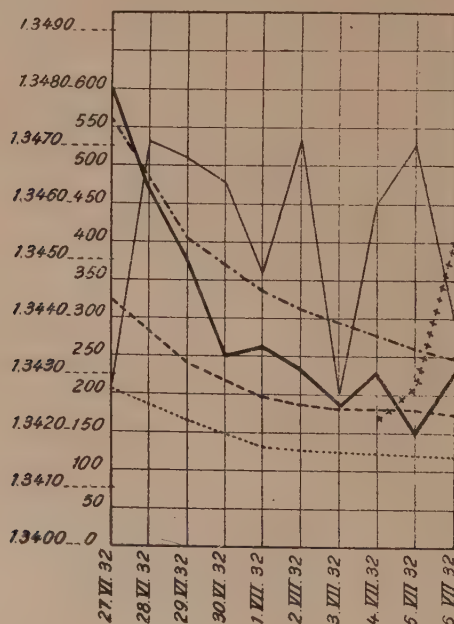
III. — Chien de 13 kg.

Durée de l'expérience : 11 jours.

Quantité de sang prélevé : 4 l. 090.

Quantité de plasma enlevé : 2 l. 400.

Dates	I.R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00	cc.	
27-6-32	1,3480	70,5	1,59	43	27,5	100	
28-6-32	1,3462					260	
29-6-32	1,3450	54	1,5	32	22	270	Poids 13 kg. 100
30-6-32	1,3434					270	Poids 14 kg
1-7-32	1,3435	44,7	1,47	26,7	18	230	
2-7-32	1,3431	42	1,47	25	17	315	
3-7-32	1,3425					135	
4-7-32	1,3430					290	lipides totaux 2.30
5-7-32	1,3420	41,5	1,50	24,9	16,55	340	lipides totaux 2.80 albumine dans les urines 2 corps biréfrin- gents sur une lampe
6-7-32	1,3430					190	lipides totaux 5.30 oedème net de la paroi thora- cique
7-8-32	1,3430	40	1,48	24,2	16,4		mort de l'animal.



Expérience N° 3

IV. — Chien de 16 kg.

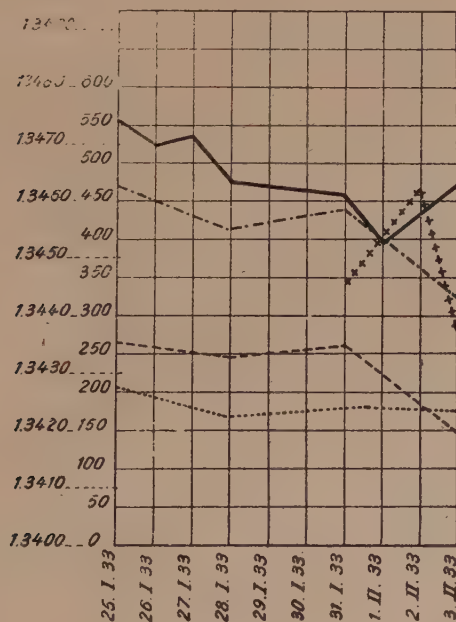
Durée de l'expérience : 11 jours.

Quantité de sang prélevé : 2 l. 665.

Quantité de plasma enlevé : 1 l. 380.

Dates	I.R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00	cm ³	
24-1-33						40	
25-1-33	1,3474	63	1,3	35,5	27,5	180	
26-1-33	1,3470					145	
27-1-33	1,3471					100	
28-1-33	1,3464	55,4	1,5	33	22,4	225	G.R. 4.600.000 G.B. 27.000 ingestion de NaCl.
30-1-33						150	œdème de la pa- roi thoracique poids 15 kg
31-1-33	1,3465	59	1,46	35	24	75	œdème de la pa- roi thoracique poids 16 kg on supprime NaCl
1-2-33	1,3452					155	disparition de l'œ- dème
2-2-33						280	poids 16 kg
3-2-33	1,3451	43	0,82	19	23		

On tue le chien. Lipides totaux : 3,60



V. — Chien bâtard noir et gris. Poids : 24 kg.

Durée de l'expérience : 18 jours.

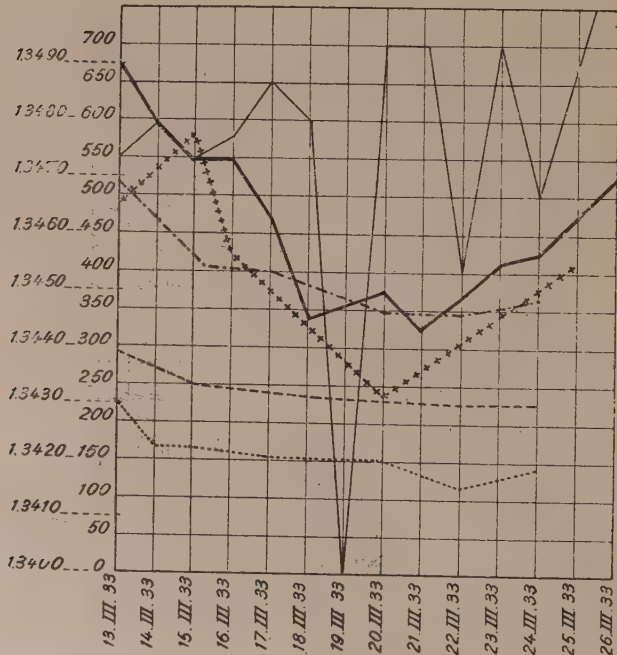
Quantité de sang prélevé : 8 l. 720.

Quantité de plasma enlevé : 4 l. 680.

Dates	I.R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00	L.Tx	Chol.	Quantité de plasma enlevée cm ³
13-3-33	1,3487	69	1,3	39	29,8	6,56		245
14-3-33	1,3480							275
15-3-33	1,3470	56	1,5	33,5	22,5	7,82		260
16-3-33	1,3470					5,07	0,67	370
17-3-33	1,3463	53	1,5	32	21			340
18-3-33	1,3445							360
20-3-33	1,3450	47,5	1,3	27	20,5	3,17	1,60	380
21-3-33	1,3444							350
22-3-33	1,3449	46	1,9	30	16			220
23-3-33	1,3455							370
24-3-33	1,3456	48,9	1,66	30	18,9	5,67	1,71	350
25-3-33								510
27-3-33	1,3470							500
28-3-33						6,47	1,50	150

parésie du train postérieur.

1-4-33 Le chien est trouvé mort (congestion pulmonaire intense à l'autopsie).



L'examen histologique des organes de ces cinq chiens ont donné les mêmes résultats.

Pour le foie : dégénérescence granuleuse et homogène diffuse de tout le lobule avec quelques figures de vacuolisation graisseuse.

Rein : dégénérescence du tube contourné avec cylindres granuleux; peu d'atteinte glomérulaire.

Cependant transformation hyaline des parois des vaisseaux aboutissant au glomérule.

Rate : prolifération de la pulpe; légère normoblastose et myéloblastose : surcharge ferrique discrète de la pulpe; mêmes lésions vasculaires que dans le rein.

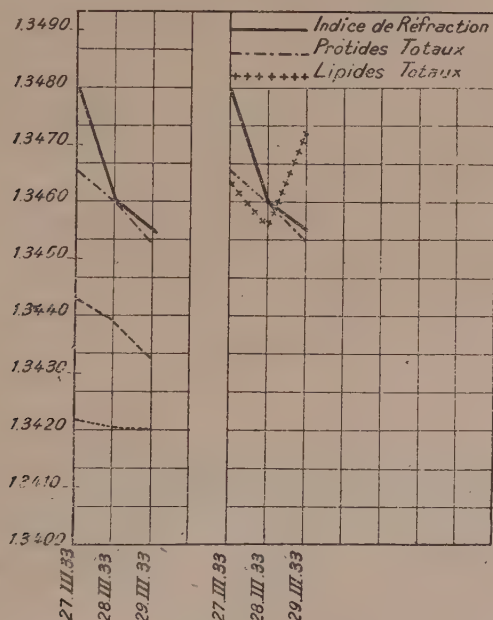
Moëlle osseuse : en pleine activité régénératrice; nombreuses cellules, souches et hématies nucléées.

II. — EXPÉRIENCES DE COURTE DURÉE

VI. — Chien jeune de 18 kg.

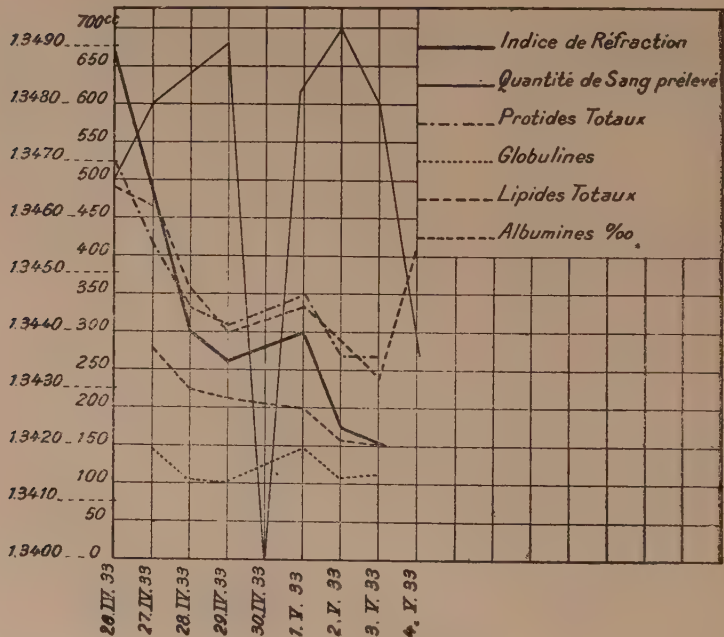
Dates	I.R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00	L.Tx	Chol.	Quantité de plasma enlevée cm ³
27-3-33	1,3480	65,2	1,9	43,8	24,4	6,36	1,70	250
28-3-33	1,3450	59	1,9	38,7	20,5	5,52	1,80	330
29-3-33	1,3455	53	1,62	33	20	7,20	1,60	170

A 16 h. on sacrifie le chien.



VII. — Chien jeune de 13 k. 500

Dates	I.R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00	L.Tx	Chol.	cm ³ Quantité de plasma enlevée
26-4-33	1,3489					6,55	1,60	245
27-4-33	1,3465	56,5	1,95	37	19,5	6,25	1,68	330
28-4-33	1,3440	44,4	2,1	30,4	14	4,80	1,40	330
29-4-33	1,3435	41,7	2,15	28,25	13,5	4	1,80	380
1-5-33	1,3440	46,2	1,36	26,7	19,5	4,45	1,60	360
2-5-33	1,3423	35,8	1,42	21	14,8	3,90	1,50	400
3-5-33	1,3420	35,8	1,32	20,4	15,4	3,17	1,60	400
4-5-33						5,46		200
5-5-33	On sacrifie le chien.							



Expérience N° 7

Examen histologique : Chez le chien n° VI, on constate une intégrité presque absolue des tissus, hépatique et rénal.

Chez le chien n° VII, très peu de chose ; cependant il

faut noter, au niveau du foie, une légère dégénérescence granuleuse au voisinage de l'espace porte et au niveau du rein, quelques cylindres granuleux dans la lumière de l'anse de Henlé. Aucune lésion splénique.

Etude générale des plasmaphérèses

1° *L'effort de compensation.*

Devant une ablation massive des constituants plasmatiques, l'organisme réagit différemment pour les divers ordres de corps :

a) *Les corps simples*, de formation prompte, que la ration alimentaire apporte en général en excès, c'est-à-dire le glucose, les sels minéraux et le cholestérol, s'équilibrent rapidement : la cholestérolémie étudiée chez plusieurs de ces chiens n'a présenté que des oscillations entre des valeurs normales et moyennes chez cet animal.

b) *Les corps plus complexes* (protides et lipides) présentent un mode d'équilibration plus intéressant à considérer ; l'organisme mettant en jeu des phénomènes de compensation et de récupération rapides et imparfaits, entraînant une variation dans la composition du plasma.

Les lipides, éléments de réserve, que l'organisme peut utiliser au moment opportun, se forment ou se mobilisent, les premiers ; et leur teneur dans le sang baisse beaucoup moins rapidement que celle des protides, et même parfois, au second jour, dépasse la valeur initiale ; jouant, en quelque sorte, un rôle de remplacement dans un équilibre physico-chimique dont la réfringence du sérum est un test.

Les lipides agissent en tampon, limitant aussi rapidement que possible les effets d'une chute brusque en protides, et cela tant que l'organisme ne mobilise pas suf-

fisamment, ou ne forme pas assez rapidement des protides : en effet, à un apport relatif en protides correspond la chute des lipides (cf. courbe V).

Cette constatation semblerait confirmer les conclusions apportées par MACHEBŒUF, SANDOR et WAHL au sujet de la néphrose lipoïdique, à savoir que la lipémie ne serait qu'une conséquence de l'hypoprotidémie, et ne dépendrait que de cette faible teneur en protides.

Dès lors, la lipémie apparaît comme la réaction compensatrice d'un organisme normal en présence d'un déséquilibre unique portant sur les protides.

Les lipides observés varient en composition d'un jour à l'autre; fait contrôlé par l'étude de leur indice de réfraction à 42°.

Chez le chien VII, on constate en effet un indice réfractométrique qui varie d'un jour à l'autre dans de larges proportions :

Indice réfractométrique à 42°

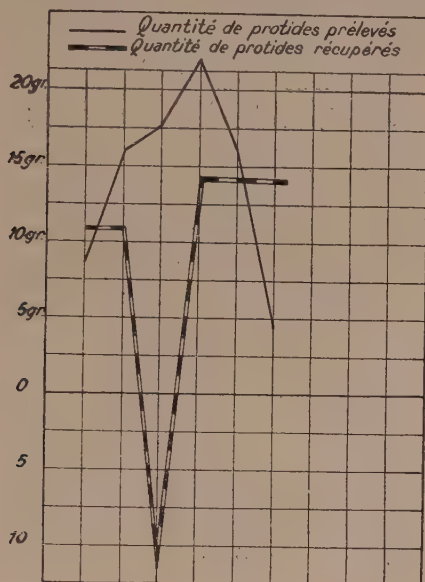
26-4-33.	1,4860
27-4-33.	1,4815
28-4-33.	1,4805
23-4-33.	1,4845

L'organisme semble mobiliser les lipides tels qu'ils sont, sans en changer la composition.

Les protides : Au début des expériences, présentent une chute rapide; mais l'organisme développe rapidement ses facultés de récupération tant par mobilisation que par genèse, et dans les expériences de longue durée, ce phénomène entraîne la chute des protides qui se trouve en quelque sorte bornée à une limite inférieure atteinte au moment où récupération et ablation arrivent à s'équilibrer.

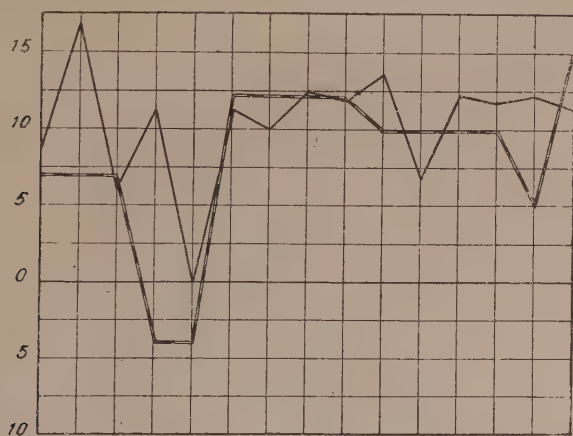
Si on étudie la capacité de récupération protidique, en calculant la quantité de protides enlevés à partir des dosages quotidiens et du volume de plasma soustrait,

la quantité de sang circulant se déduisant des chiffres donnés par CH. RICHEL, BRODIN et SAINT-GIRON.



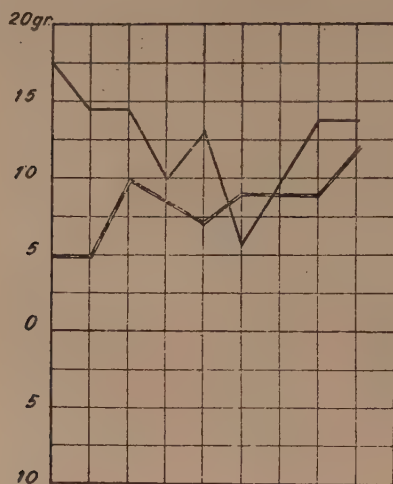
Courbe N° 1

Si on porte en ordonnées les quantités de protéides enlevés et récupérés et en abscisses les jours, on constate schématiquement trois phases :



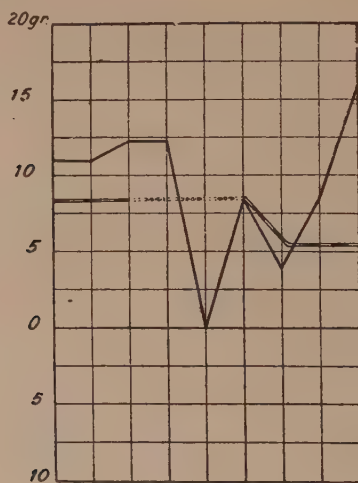
Courbe N° 2

1) Une phase de mobilisation de réserves lipidiques d'abord, protidiques ensuite ; phase courte, passive en



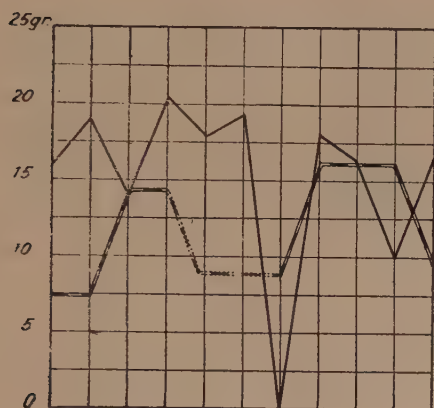
Courbe N° 3

quelque sorte sans participation parenchymateuse dont l'intégrité anatomique est un test.

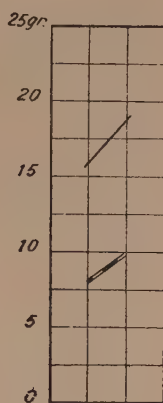


Courbe N° 4

2) Une période négative, de sidération de l'organisme qui n'a plus rien à mobiliser et n'est pas encore apte à régénérer (les courbes 1 et 2 présentent ce fait au maximum).

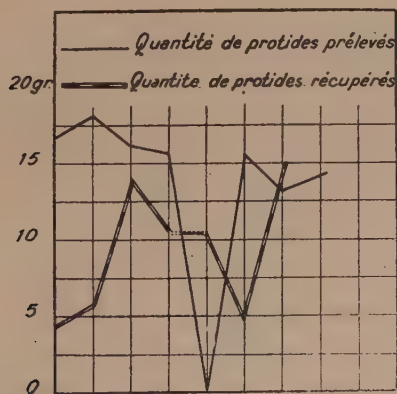


Courbe N° 5



Courbe N° 6

3) Une phase de néoformation rapide et moins normale, néoformation vraie, avec participation parenchymateuse et altération des tissus en hypofonctionnement.



Courbe N° 7

Apparition de l'œdème :

Les chiens II et IV présentèrent, d'une manière nette l'apparition d'œdème contrôlé par l'augmentation de poids et la constatation du signe du godet.

Comme L. LEITER, nous avons vu la difficulté si non l'impossibilité de le faire apparaître en l'absence de NaCl; le chien n° IV est sur ce point démonstratif; il résorbe son œdème dès qu'on lui supprime le chlorure de sodium.

Chaque chien, quant au seuil d'apparition de l'œdème, se comporte d'une manière individuelle; chez le chien II, l'œdème apparaît avec un total d'albumine à 33 ‰, tandis que chez IV l'infiltration est nette à 50 ‰; dans aucun cas, nous n'avons obtenu d'inversion nette du quotient albumineux; c'est l'hypoprotidémie par suite de l'abaissement de pression onkotique qu'elle entraîne qui peut être considérée comme un facteur favorisant la formation et le maintien d'œdème, mais qui semble incapable de le provoquer à elle seule en l'absence de surcharge en chlorure de sodium.

La courbe réfractométrique donne un reflet de l'état physico-chimique du sérum. REISS a montré le rôle des protides dans cet indice, GUILLAUMIN, WAHL et Mlle LAURENCIN montrent l'action des lipides, CH. ACHARD, GRIGAUT et CODOUNIS établissent que cet indice réfractométrique est résultat de l'ensemble protides-lipides.

C'est en effet ce que nous avons constaté dans ces recherches, les lipides intervenant avec leur réfringence propre et variable comme chaque fraction protidique agit avec son coefficient personnel.

Epuisement viscéral : en présence d'une ablation plasmatique massive, l'organisme présente une extraordinaire puissance de récupération soit par des éléments normaux, soit par des éléments plus faciles à mobiliser, entraînant des phénomènes de compensations synergi-

ques dont le couple protides-lipides semble un des meilleurs exemples.

Mais ce travail ne se fait pas sans modifications viscérales. Dans les expériences de longue durée, en effet l'atteinte parenchymateuse est très accentuée; hépatite et néphrite dégénératives sont constantes ainsi qu'une anémie qui a pu aller chez le chien II jusqu'à entraîner des crises épileptiformes par anémie centrale sa calcémie, en effet, effectuée par LEVIN se trouvait normale à 0,93. Cette anémie s'établit lentement s'accompagnant d'anisocytose sans poïkylocytose mais avec fréquence d'éléments jeunes : myéloblastes, hématies nucléées, quelques myélocytes qui traduisent l'importance de la réaction médullaire, la moelle osseuse présente un état de reviviscence embryonnaire très marqué.

Cette anémie relève de deux facteurs :

- 1) une perte de sang pour les dosages;
- 2) une destruction *in vivo* des globules que la centrifugation ou le séjour hors de l'organisme rendent plus fragiles et qui sont phagocytés par le système réticulo endothélial.

L'hépatite et la néphrite dégénératives sont d'autant plus intenses que l'expérimentation a été plus longue et dans ces expériences prolongées, les lésions viscérales semblent pouvoir participer à deux mécanismes :

- 1) Un mécanisme actif par hyperfonctionnement forcé et continu;
- 2) Un phénomène passif : véritable anémie tant plasmatique que globulaire qui entraîne une perturbation importante dans le métabolisme cellulaire, comme l'a établi N. FIESSINGER. L'épuisement des réserves peut à lui seul altérer la morphologie cellulaire.

III. CACHEXIES EXPÉRIMENTALES :

1° *Chien pancréatectomisé* : nous avons déjà rapporté les chiffres obtenus sur ce chien (voir p. 34) qui en

7 jours voit un abaissement de son total protidique (59-50) avec chute du quotient albumineux (0,86-0,75), tandis que, rapidement, l'animal se cachectise. Dans une seconde période qui dure 20 jours, le total des protides continue à baisser sans altération du rapport A/G.

L'examen anatomique du foie montre un état de dégénérescence très accusée.

2° *Chien porteur d'une fistule d'Eck* : n° 79 B (voir page 33), qui en 5 jours présente une chute de ses protides de 67 à 52 avec diminution du quotient albumineux de 1,2 à 0,80, et qui présente plus rapidement encore que le précédent cette cachexie avec intoxication carnée si spéciale aux chiens porteurs de fistules d'Eck. Ces constatations ne peuvent nous surprendre et s'expliquent par la cachexie tissulaire que présentent ces 2 animaux.

IV. Signalons enfin, un chien mis en expérience par le Prof. N. FIESSINGER et A. GAJDOS et ayant subi 3 écrasements aseptiques de la rate.

Chien 39

	I. R.	A+G	A/G	A 0/00	G 0/00
2° écrasement de rate, 14-3-32	1,3487	67,8	0,73	28,6	39,2
27-4-32.	1,3468	56,3	0,70	23,28	33

Ce chien dont l'observation a été publiée par N. FIESSINGER et A. GAJDOS, a subi des écrasements de la rate le 15 février, le 4 mars et le 20 avril 32, le foie présentait un état de réticulose et de sclérose nette et extensive.

L'examen des protides avant le premier écrasement n'a malheureusement pu être pratiqué, en tous cas, on constate une diminution nette des protides totaux avec possibilité d'atteinte du quotient albumineux. Ici la cause de l'atteinte des protides semble plus locale, ce chien prétendant un bon état général.

De l'ensemble de cette étude expérimentale, il ressort que :

1°) Des déséquilibres protidiques s'observent dans un grand nombre de cas comme dans les intoxications endogènes, exogènes,
dans les cachexies tissulaires,
et dans des altérations splénohépatiques.

2°) La production de l'œdème n'est pas en rapport direct de la protidémie, mais semble influencée par elle, le chlorure de sodium joue un rôle net dans cette production, d'autres facteurs n'étant pas à négliger.

5°) Une diminution soutenue et entretenue d'une hypoprotidémie entraîne des désordres parenchymateux qui à eux seuls peuvent être sérieux et entraîner des lésions définitives.

VI. — ETUDE BIOLOGIQUE GENERALE

Dans les deux chapitres précédents, nous avons constaté l'insuffisance de l'hypoprotidémie avec déséquilibre du quotient albumineux, réunis dans la valeur calculée de la pression onkotiques (P.O.), à expliquer d'une manière complète la production de certains œdèmes : en effet, il est possible de constater la coexistence d'œdème non inflammatoire, avec une forte pression onkotique, comme ascite et œdème peuvent faire défaut malgré une baisse de la pression osmotique des protides.

Si la baisse et l'inversion des protides apparaît comme une cause favorisante, il convient de rechercher dans d'autres facteurs la cause déclenchante de certaines ascites et de certains œdèmes.

De multiples facteurs semblent capables d'influencer le métabolisme de l'eau, qui, envisagés seuls, seraient insuffisants, mais qui, joints aux autres, peuvent déclencher un phénomène qui s'entretient de lui-même.

Cependant, à propos de l'étude onkotique des protides sanguins, il est nécessaire de tenir compte de la variation de nature de ces éléments azotés dans les états pathologiques; en effet, les calculs de P.O. sont faits à partir des chiffres moyens, observés chez des sujets normaux; or la variation de composition de ces protides à l'état pathologique a été démontrée, variation qui s'extériorise par un changement du point isoélectrique de ces ampholytes; et LÆB a montré que, à de faibles variations de pH_i , peuvent correspondre d'assez importantes modifications dans la force onkotique. Ces faits méritent de retenir l'attention, et il est possible que certains cas d'œdème avec haute P. O. apparente, ressortissent en réalité à cette cause.

Malgré cette restriction, tous les cas d'œdème ne semblent pas trouver une explication complète dans une baisse de P. O.

L'étude expérimentale des hypoprotidémies nous a permis de constater que, en elles seules, elles jouent un rôle sur l'organisme, de grosses altérations parenchymateuses hépatiques et néphritiques sont sous sa dépendance, les parois vasculaires elles-mêmes prennent un aspect particulier dans les préparations histologiques, révélant une altération à leur niveau.

Cette action permet de comprendre comment une affection ascitogène comme en présente Cu... (observation 37) ou fortement albuminurique comme les néphroses lipoidiques, n'ont de tendance qu'à l'aggravation tant que le phénomène ascitogène ou albuminurique persiste.

Cu..., en effet, présente au début de son affection un foie peu lésé, et, malgré la suppression de la cause lésionnelle, on assiste à une désintégration graduelle de son parenchyme hépatique; son ascite réalise une réelle plasmaphérèse comparable à celles pratiquées chez des chiens; mais, alors que, chez les chiens normaux, des réactions compensatrices se déclenchent, tendant à maintenir un certain équilibre physico-chimique, chez les cirrhotiques, l'organisme est trop profondément lésé pour réagir normalement, il semble possible d'admettre que, à la longue, cette saignée protidique puisse être génératrice de ces altérations viscérales progressives que rien d'objectif ne permet de comprendre.

Dans les néphroses, quand le déséquilibre est observé d'une manière pure comme chez le jeune enfant, l'organisme, peu lésé, réagit d'une manière normale par hyperlipémie comme l'a conçu MACHEBŒUF; mais le déséquilibre protidique ne tarde pas à entraîner des désordres parenchymateux à type de néphrite épithéliale; l'organe le plus sensible étant le premier lésé.

Le sang reçoit des tissus actifs ou passifs (réserves), ce que l'organisme réclame pour son métabolisme propre; par voie rénale ou digestive, il se débarrasse de ses produits cataboliques; l'équilibre étant maintenu sous le contrôle endocrinien (thyroïde hypophyse).

Que l'élimination augmente ou que, pour une raison quelconque, il y ait une perte unique ou complexe portant sur le plasma sanguin, une réparation tendra à s'accomplir, aussi normale que le permettra l'état des tissus; si les organes générateurs ou les glandes régulatrices se trouvent lésés, un déséquilibre s'en suit qui, lentement, peut entraîner une hypoprotidémie; et celle-ci, à elle seule, peut accentuer d'une manière sérieuse les lésions premières parenchymateuses.

MÉCANISMES POUVANT EXPLIQUER CETTE CACHEXIE TISSULAIRE. — La cachexie tissulaire est le résultat d'un trouble dans le métabolisme cellulaire.

La cellule, d'après les classiques, serait entourée d'une membrane figurée ayant tous les caractères de l'hémi-perméabilité; cependant, si, d'une manière générale, la membrane cellulaire se comporte comme telle, il faut qu'à certains moments elle soit perméable, dans un sens et dans l'autre à certaines grosses molécules, comme la molécule protidique que l'organisme est incapable de construire.

La membrane donc, à certains moments et sous certaines influences peut laisser libre passage à des molécules de la dimension des aminoacides tout en étant en général hémiperméable.

DEVEAU conçoit la membrane vivante comme le résultat d'un phénomène de surface, par juxtaposition de molécules semblables, orientées par la force de tension superficielle et si proches les unes des autres qu'elles affectent entre elles des liaisons analogues à celles qui se trouvent dans les coagulations; faisant de cette pellicule formée par le cytoplasme lui-même, une membrane figurée pouvant conserver une certaine rigidité lors même de la fuite de son contenu comme on peut le considérer après hémolyse.

Mais, si une cellule est vivante et secrétante, sa membrane aura à jouer un rôle actif dans son métabolisme; et, puisqu'elle se trouve conditionnée par des phénomènes de surface, elle pourra être influencée par des

forces de même nature, et le très faible volume de la cellule confère à la surface de la membrane une importance considérable.

Etude des phénomènes de surface :

Quand, dans un système, plusieurs phases sont en présence, aux interfaces se produisent des phénomènes de surface qui s'extériorisent par une force spéciale : *la tension superficielle* que LAPLACE attribue à une attraction dyssymétrique des ions. Lorsque l'une des phases est formée d'une solution, se portent à l'interface les corps qui feront baisser la tension superficielle suivant le principe de GIBBS et THOMSON (l'énergie superficielle tend à décroître).

Les phénomènes d'adsorption sont en partie le résultat de ce principe. La phagocytose et le métabolisme cellulaires, dans certains cas, peuvent être expliqués par des phénomènes de surface suivant la loi de GIBBS. Entre l'adsorption et la combinaison chimique, tous les intermédiaires sont observés et on peut concevoir qu'une molécule attirée par adsorption sur une membrane monomoléculaire orientée, puisse contracter avec ces molécules une liaison chimique vraie.

La membrane cellulaire serait, d'après DEVEAUX, une pellicule protidique orientée, de grosses molécules peuvent être adsorbées par cette membrane, contracter avec elle une liaison chimique, provoquer en ce point une variation de la tension superficielle et passer à l'intérieur de la phase protoplasmique à la faveur de cette variation, comme des microbes acidorésistants, en suspension dans l'eau, passent dans l'huile dès que eau et huile sont en contact ainsi que l'ont montré S. et E. MUDD.

La membrane cellulaire, à l'interface des 2 phases, sang ou liquide intercellulaire et protoplasma pourra donc être influencée par des variations de ces deux phases. Que le milieu intracellulaire change, sa tension superficielle par rapport au plasma peut varier, entraînant des modifications dans la structure même de sa

membrane, à la faveur desquelles de grosses molécules peuvent entrer ou sortir, ce qui permettrait son métabolisme.

De même, s'il existe des modifications dans la constitution du plasma, la membrane pourra être modifiée et la nutrition de la cellule perturbée.

Nous ne saurions envisager la membrane cellulaire comme quelque chose de rigoureusement immuable et rigide, ces caractères ne pouvant appartenir qu'à des tissus de soutien ou à des cellules mortes, mais en temps qu'une cellule vit et secrète, sa membrane n'a de réalité absolue que dans sa composition actuelle.

D'autres phénomènes peuvent intervenir dans le métabolisme cellulaire.

Phénomènes électriques au niveau de la membrane :

De cette concentration spéciale en surface orientée, il résulte que la membrane peut être polarisée, entraînant autour d'elle la formation d'une zone d'adsorption de signe inverse. Suivant le schéma de ROBERTSON, les ions



Pénétration d'un Ampholyte dans une
Membrane doublement Polarisée

chargés positivement seront repoussés par la première couche, les ions négatifs par la seconde. Une substance amphotère, en solution de pH voisin de son point iso-électrique, fournit des ions à double charge; de tels ions seront polarisés par la double couche électrique elle-même et présenteront leur charge négative à la couche positive et leur charge positive à la couche négative, en sorte qu'ils pourront aisément entrer et sortir tant que la réaction ionique du milieu est voisine de leur pH_i , permettant ainsi une nutrition de la cellule.

Une modification du pH_i des protides entraînera donc une perturbation dans ce mode de métabolisme pouvant entraîner une cachexie tissulaire.

Il était, dès lors, intéressant d'étudier la tension superficielle du plasma tant à l'état physiologique qu'à l'état pathologique.

Deux méthodes sont employées qui ne donnent pas les mêmes résultats :

a) Une méthode statique par arrachement d'un anneau après un temps suffisant pour permettre l'établissement de la couche de surface;

b) Une méthode dynamique par stalagmométrie.

La tension superficielle du plasma par rapport aux cellules endothéliales ne s'accorde pas facilement avec l'une ou avec l'autre de ces mesures; en effet, il ne semble pas exister de rapport simple entre la T. S. d'un liquide mesuré par rapport à l'air et sa T. S. vis-à-vis d'un autre liquide.

DOUMER et BECKMANN étudient la tension superficielle du sérum chez l'homme normal et dans les affections hydropigènes.

BECKMANN constate une variation dans la T. S. statique du sérum au cours de la digestion, et chez les œdémateux elle serait plus basse que normalement.

Pour ADELSBERG, la mesure par stalagmométrie donnerait des résultats invariables chez le sujet bien portant.

Aucun auteur ne confirme la présence dans les urines des néphritiques œdémateux de la substance tensio-active signalée par CLAUSEN.

Faut-il, d'après l'échec de ces mesures, nier tout rôle à la tension superficielle? dans l'état où en est la méthode de mesure une telle conclusion semble trop excessive.

D'autres facteurs, sans aucun doute, peuvent agir dans le mécanisme de la nutrition cellulaire permettant d'expliquer les actions sélectives de la membrane comme MESTREZAT, GIRARD et MORAX, d'une part, SPAETH, OSTERHOUT, CLOWES, d'autre part, en signalent, attribuant aux membranes des mécanismes un peu différents de ceux envisagés.

Méiopragie capillaire :

De ce déséquilibre dans le métabolisme cellulaire, résulte une altération des parenchymes et tout spécialement de la paroi vasculaire. Chez les chiens soumis à la plasmaphérèse, l'aspect histologique des vaisseaux est légèrement altéré.

Chez les hépatiques, surtout lorsqu'il existe des phénomènes toxiques, les altérations capillaires s'extériorisent par hémorragies, purpura, ecchymoses faciles, signe de lacet; les parois capillaires présentent une fragilité spéciale et une cause minime peut les rompre : rupture de varices œsophagiennes, hémathémèses; nous avons vu la fréquence de ce syndrome dans les cas cliniques rapportés.

Pourquoi ne pas chercher dans ce phénomène, une explication au test d'ALDRICH et Mc CLURE : les parois capillaires fragiles et plus perméables laissent passer le liquide de la boulé d'œdème dont la tension seule assure la prompte résorption; inversement, lorsqu'il n'y a pas de pression extérieure, le liquide de la circulation ne peut-il pas, à la faveur de cette perméabilité, et pro-

fitant de la faible pression onkotique fréquente, diffuser dans le tissu cellulaire sous-cutané, constituant l'œdème.

MERKLEN, WOLF et M^{lle} SCHNEIDER, montrent que le test de Mc CLURE mesure plus le jeu des capillaires que l'hydrophilie colloïdale. FIELD et DRINKER montrent que chez le chien en hypopotidémie expérimentale, les protéines hétérogènes déposées dans le tissu cellulaire sous-cutané, passent rapidement dans la circulation, contrairement à ce qui a lieu chez le chien **normal**.

Dans l'étude pathogénique de l'œdème, on ne peut considérer les phénomènes se passant entre sang et tissus, comme si les capillaires étaient en collodion ou en cellophane; la paroi capillaire participe au métabolisme général et doit donc jouer son rôle dans les échanges qui se passent à travers elle. F. SMITH et Mc DONALT DICK étudient la diffusion des colorants à travers la membrane de collodion et la paroi vasculaire, et montrent qu'on ne peut, en aucune façon, les assimiler.

Si la nutrition cellulaire peut être troublée par l'hypoprotidémie seule, chez les hépatiques, il semble que le foie soit l'origine, ou le lieu de carence, d'une substance phlébo-active, retentissant sur le système veineux et capillaire; ce mécanisme hormonal probable, tient sous sa dépendance la formation de varices œsophagiennes, varicosités, nævis stellaires, taches rubis et autres altérations fréquentes lors de l'atteinte de la fonction interne du foie.

Hydrophilie des tissus :

Baisse de tension onkotique, augmentation de perméabilité capillaire, ne sont pas les seuls facteurs à l'origine de l'œdème.

De la dégénérescence tissulaire, résulte une variation dans la composition protidique des tissus avec modification de leur pH; par suite, leur ionisation se trouvera perturbée et leurs propriétés physico-chimiques modi-

fiées : de négatifs, ils pourront devenir positifs ou inversement, et retenir avec électivité l'anion au lieu du cation entraînant un nouvel équilibre de DONNAN et la production de courants bio-électriques pouvant favoriser des échanges liquidiens. MAY et S. TCHELIN signalent, au cours de syndromes ictéro-ascitiques, une altération du pHi des albumines.

WALLICH a beaucoup insisté sur ce mécanisme ; c'est dans ce désordre que l'on peut trouver une explication : de la nécessité du Cl Na dans la production d'œdème ; cet électrolyte étant nécessaire à la production d'équilibre de DONNAN ; de l'amélioration, lente, il est vrai, obtenue par le régime déchloruré même dans l'œdème hépatique.

Si le régime déchloruré agit si peu ou si lentement, c'est que, entre électrolyte et ampholytes se sont créées des liaisons difficiles à rompre.

L'hydrophilie des tissus peut, dans certains cas, être envisagée comme une perturbation dans la stabilité des sols colloïdaux tissulaires. Les conditions de stabilité de ces sols sont, sur bien des points, encre obscures. Les chimico-physiciens, ont nettement montré que la stabilité d'un corps en suspension colloïdale, dépend de la charge électrique de ses micelles, et qu'une modification de cette charge peut modifier ou rompre une apparente liaison avec l'eau : un changement du pH cellulaire ou du pHi d'un ampholyte peut réaliser ce fait, et l'œdème apparaître.

D'autres facteurs, encore, peuvent modifier la stabilité des sols colloïdaux, sans qu'on en puisse préciser le mécanisme : certaines toxines, certaines hormones, apparaissent, à des doses très minimes comme capables de troubler cette stabilité. Ne serait-il pas possible d'admettre que le foie lésé, puisse être le centre d'élaboration d'une substance capable de perturber l'équilibre hydrémique, de modifier la stabilité colloïdale cellulaire, et d'entraîner des perturbations dans l'hydrophilie des tissus : VILLARET, BÉNARD et BIANCANI signalent la pos-

sibilité de lésions humorales et vasculaires capables de modifier l'hydrophilie colloïdale chez les hépatiques.

Cette substance est-elle une hormone dont le foie déficient est inapte à assurer la perfection physiologique, ou bien, le parenchyme hépatique insuffisant fonctionnellement, laisse-t-il passer des substances que, normalement, il devrait dégrader?

Si la pression hydrostatique et la baisse de tension onkotique, gardent une place prépondérante dans la pathogénie des œdèmes, d'autres facteurs jouent un rôle non négligeable.

Toutes les lois physico-chimiques s'appliquent en biologie entraînant par leur interférence, un remaniement constant d'un équilibre qui n'a de réalité que d'une manière instantannée : il existe un effort constant d'équilibration qui est le propre de la matière vivante.

Pression osmotique, pression onkotique, pression hydrostatique, tension superficielle, phénomènes de surfaces, courants bio-électriques, perméabilité capillaire, modification de l'hydrophilie des tissus, autant de facteurs qui agissent, à un degré plus ou moins élevé, dans la formation des œdèmes, chacun étant en lui-même le résultat d'activités et de forces diverses, entraîneront des cas cliniques des plus variés, suivant la participation de chacun d'eux, et de l'interférence de leurs actions apparaîtront en clinique, non un œdème-type, mais des œdèmes variables d'un cas à l'autre, semblant capricieux dans leur apparition, paradoxaux parfois dans leur résorption; chaque malade imprimant à son déséquilibre son caractère personnel suivant l'état de chacun de ses tissus.

De plus, par suite des constatations expérimentales, une ascite abondante, avec tendance à la récédive est une lésion grave quant à l'avenir, l'anémie plasmatique qui en résulte étant une cause lésionnelle. C'est une raison qui doit faire rechercher les moyens efficaces pour combattre cette perte protidique, quelle qu'en soit l'origine, pour éviter la cachexie tissulaire qui en découle.

CONCLUSIONS GENERALES

Parmi les constituants protidiques du sang circulant, nous avons restreint notre étude aux albumines et aux globulines.

Par les dimensions de leurs molécules, leur état d'ionisation, ces corps amphotropes se comportent vis-à-vis des membranes hémiperméables comme des corps asymétriques soumis à des équilibres dissymétriques suivant la loi de DONNAN, entraînant au niveau des membranes des modifications électriques.

L'ensemble des observations expérimentales ne semble pas permettre de préciser le rôle du foie dans le métabolisme protidique.

Dans les affections hépatiques, le déséquilibre du quotient albumineux est fréquemment observé, mais son abaissement ne paraît pas toujours proportionnel à l'état fonctionnel de la cellule hépatique.

La Pression onkotique calculée à partir des constituants protidiques, apparaît comme facteur favorisant mais non déclenchant des états hydropigènes.

Entre le liquide interstitiel et le plasma sanguin, la membrane capillaire apparaît comme pouvant jouer un rôle actif dans la constitution des œdèmes; la méiopragie capillaire fréquente chez les hépatiques, peut faciliter la diffusion de liquide à travers les parois vasculaires.

Pression hydrostatique, tension onkotique, fragilité capillaire, ne rendent pas compte de tous les phénomènes observés en clinique et au laboratoire, comme par exemple, le rôle du chlorure de sodium dans la production et le maintien des œdèmes.

On peut concevoir que les échanges liquidiens entre plasma et tissus sont influencés :

- 1) Au point de vue physico-chimique par :
 - la pression onkotique du plasma,
 - la pression hydrostatique circulatoire,
 - les phénomènes de surface,
 - les phénomènes bio-électriques,
 - les propriétés hydrophiles des tissus.
- 2) Au point de vue physio-pathologique par
 - la protidémie et, par suite, l'état des organes générateurs ou régulateurs (système endocrinien).
 - les modifications dans la constitution de ces protides,
 - les altérations fonctionnelles au niveau de l'endothélium capillaire.
 - le métabolisme cellulaire.

L'étude des hypoprotidémiés expérimentales réalisées par des plasmaphérèses soutenues quotidiennement, permet de constater, en même temps qu'un effort de compensation important, une altération dégénérative des tissus et des parenchymes, proportionnelle à la durée des expériences.

Par conséquent, les lésions dégénératives qui causent le déséquilibre protidique, peuvent en apparaître comme la conséquence ou tout au moins se trouver entretenues par lui.

Vu	
le Doyen	Le Président de thèse
G. ROUSSY	N. FIESSINGER

Vue et permis d'imprimer
Le recteur de l'Académie de Paris

CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI, BERTRAND-FONTAINE, LICHWITZ et LAUDAT. — Etude sur l'amylose rénale. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, XLVII, 10 juillet 1931, p. 1338-1356.)
- ABRAMI P. — La question de la néphrose lipoïdique. (*Bruxelles Méd.*, XV, février 1932, p. 413-423.)
- ABRAMI et WALLICH R. — Modification du sérum sanguin au cours des cirrhoses du foie avec ascite. (*C. R. Soc. Biol.*, XVIII, 1929, p. 291.)
- ACHARD CH. — L'œdème brightique. (Paris, 1929.)
- Physiopathologie du système lacunaire. (Paris, 1924.)
- Le coefficient lipémique dans les hydropisies. (*C. R. Soc. Biol.*, LXXXII, 1919.)
- Le partage des liquides entre les milieux vitaux. (*Sem. Méd.*, 10 juillet 1907, p. 325.)
- ACHARD Ch., BARIETY M. et CODOUNIS A. — Variations de l'équilibre protidique du sérum dans la tuberculose pulmonaire. (*Bull. Ac. Méd.*, CII, n° 31. Séance du 8 oct. 1929, et *Presse Médicale*, 20 novembre 1929.)
- ACHARD et DEMANCHE. — Influence des actions mécaniques sur les échanges de liquides entre le sang et les sérosités hydropiques. (*C. R. Soc. Biol.*, LXII, 11 mai 1907, p. 829.)
- ACHARD Ch., GRIGAUT A. et CODOUNIS A. — La part des protéines et des lipides dans l'indice réfractométrique et dans la pression osmotique des protéides du sérum sanguin. (*Le Sang*, IV, n° 4, 1930.)
- La part des lipides dans le dosage réfractométrique des protéines du sérum. (*C. R. Soc. Biol.*, CIII, 1^{er} mars 1930, p. 679.)
- Les variations pathologiques de la pression osmotique des protéines et la composition protéinique du sérum sanguin. (*Bul. de Soc. de Ch. Biol.*, XII, n° 4, avril 1930. Mémoire présenté à la séance du 4 mars 1930.)

- ACHARD Ch., GRIGAUT A., CODOUNIS A. et BOUTROUX A. — Sur le quotient albumineux. (*Bull. Ac. de Méd.*, CI, n° 22. Séance du 11 juin 1929.)
- ACHARD Ch. et LÉPER. — Sur le mécanisme de la composition du sang et ses variations pathologiques. (*C. R. Soc. Biol.*, 1901, p. 382.)
- L'eau de l'organisme après la ligature du pédicule des reins. (*Arch. Méd. Exp.*, janvier 1905.)
- ACHARD et PAISSEAU. — A propos des œdèmes expérimentaux. (*C. R. Soc. Biol.*, LVI, p. 746, 1904.)
- ACHARD Ch., RIBAUT et LEBLANC. — Le coefficient lipémique dans les hydropisies. (*C. R. Soc. Biol.*, 29 mars 1919.)
- ACHARD Ch., TOURAINE et SAINT-GIRON. — Recherches sur les variations cycliques des albumines du sérum dans les infections aiguës. (*Arch. de Méd. Exp.*, sept. 1912, p. 647.)
- ADELSBERG, cit. dans BECKMANN.
- ADNOT. — Séparation des serines et des globulines. (*Thèse Strasbourg*, 1931.)
- AMBARD L. et MAC CLURE. — The intradermal salt solution test. (*Journ. of the am. méd. ass.*, 28 juillet 1923, 3 mai 1924.)
- AMBARD L. et SCHMID. — La réserve alcaline. Paris, 1928.
- Les variations du point isoélectrique des albumines en rapport avec les symptômes morbides et les phénomènes physiologiques en général. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 30 mars 1928.)
- ANDRÉ Pierre. — Transfusion sanguine chez le chien. Son application à la maladie du jeune âge. (*Thèse de Doctorat vétérinaire*, Paris, 1933.)
- AUBEL et MAURIAC. — Etude de quelques ions et des variations de leur répartition dans la pathogénie des œdèmes. (XIX^e Congrès de Médecine Française, Paris, Masson, 1927.)
- AUDOUX A. — L'insuffisance hépatique au cours des accidents nerveux de l'alcoolisme chronique. (*Thèse Paris*, 1933, Labor.)
- BARKER M.-H. et KIRK E.-J. — Experimental Edema (nephrosis) in dogs in relation to edema of renal origin in patients. (*Arch. of Int. Med.*, XLV, p. 319, mars 1930.)

- BARNETT, JONES et COHN. — Maintenance of a normal protein concentrat in spite of repeated blood protein loss bleeding. (*J. of exp. med.*, LV, p. 683-693, 1432.)
- BARNETT et MC KENNEY. — Cit. ds Cionini.
- BAYLIS. — Intravenous injection in wound shock. Londres, 1918.
- BECKMANN. — Ist die oberflächenspannung des Blutserums eine konstante Grösse. (*Klin Wochensch*, V, p. 215, 1926.)
- BERGER. — Ueber die hyperpoteinämie nach Eiweiss injektionen. (*Zeitsch. Gesam. Exp. Med.*, XXVIII, 1, 1922. *Kl. Wochsch*, 1923, p. 1176, 1226 et 1924, 711, 804, 831.)
- BERNARD H. et BIANCANI. — Considération sur la pathogénie de l'œdème. (*Pr. Méd.*, 7 juin 1924.)
- BERTRAND. — De l'œdème symptôme de l'insuffisance hépatique. (*Thèse Paris*, 1922.)
- BIANCANI. — Imbibition cellulaire et régime de l'eau dans la cellule. (*Thèse Paris*, 1924.)
- BIASOTTI. — Influence de l'extrait d'hypophyse sur l'imbibition des tissus. (*C.R. de la Soc. Biol.*, LXXXVIII, p. 361; 1923.)
- BIERRY H., RATHERY F. et Mlle LAURENT Y. — Phlorizoside et sucre protéidique. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, CVIII, n° 35, p. 869. Séance du 28 novembre 1931.)
- BLITSTEIN. — Modification des protéines et du rapport S/G du sérum chez les suppurants. (*Annales de médecine*, XXXIII, n° 5, mai 1933, p. 470.)
- BLUM Léon. — Recherches sur le rôle des sels de calcium dans la pathogénie des œdèmes. (*Presse Méd.*, 22 sept. 1920.)
- BLUM L., AUBEL et HAUSKNECHT. — Action du chlorure de potassium dans la néphrite hydropigène. (*Bull. et Mém. de Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, juin-juillet et nov. 1921.)
- BLUM L., AUBEL et LÉVY Robert. — Action du chlorure de potassium dans la néphrite hydropigène. (*C. R. et Mémoires de Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 24 juin 1921.)
- BLUM et CARLIER. — Traitement de l'ascite de la cirrhose du foie par le chlorure de calcium. (*Presse Méd.*, 25 février 1928.)

BLUM L. et VAN CAULAERT. — Rétention chlorurée sèche dans les néphrites intersticielles. (*Bull. Mém. S. Méd. des Hôp. Paris*, 19 juin 1925, p. 972, 981, 986.)

— Mécanisme de la rétention chlorurée sèche. (*Bull. Mém. S. Méd. Hôpit. de Paris*, 19 juillet 1925, p. 1175.)

BLUM L. et FUSE. — La néphrite à rétention chlorurée mixte. (*C. R. Soc. Biol. de Strasbourg*, 12 mars 1926, p. 883.)

BLUM L. et GRABAR. — Troubles de la sécrétion rénale par manque de chlorure de sodium. (*C. R. Soc. Biol. de Strasbourg*, 10 février 1928.)

BONOT et CAHN. — Constitution et évolution de la molécule de protides. (*G. Doin*, Paris, 1928.)

BOUCHARD Ch. — Sur quelques altérations artérielles hémorragiques dans la cirrhose. (*Revue de Médecine*, 1902, p. 837-843.)

BRUCKMANN, CESOPO et PETTERS. — The plasma protein in relation to blood hydratations. (*J. of Cl. Inv.*, VIII, p. 577, 1930.)

CAHN Roger. — Etat actuel de nos connaissances sur le rôle du foie dans le métabolisme de l'eau en physiologie et en pathologie. (*Thèse Strasbourg*, 1926.)

CAMUS et ROUSSY. — Diabète insipide et polyurie dite hypophysaire. (*P. Méd.*, 8 juillet 1914.)

CANTO. — Variation des protéines du plasma sanguin après hépatectomie. (*C. R. de Soc. de Biol.*, 1930, II, p. 1103.)

CATHCART. — Physiology of protein metabolism. (London, 1921.)

CHIRAY et DEMANCHE. — Valeur des indications fournies par la réfractométrie dans la mesure des albumines du sérum et des sérosités. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, LVII, p. 235, 27 juillet 1907.)

CIONINI A. — Ricerche sul significato clinico del contenuto proteico del siero nelle affezioni epatiche. (*Minerva Medica*, XXIII, vol. II, n° 33, 18 août 1932.)

— Le alterazioni del quadro proteico del siero quagli indici delle condizioni funzionali del fegato nelle affezioni epatiche. (*Arch. per les Scienze Mediche*, LVII, n° 6, juin 1933.)

- CIONINI et BARONE G. — Sull'importanza fisiopatologica e clinica dello studio comparativo dei principali componenti chimici del sangue e degli essudati e trassudati. (*Ibid.*, LVI, n° 9, settembre 1932.)
- CLAUSEN S. W. — Parenchymatous nepritis. Surface tension of blood serum. (*Am. J. of Dis of Child*, XXIX, p. 761, 1925.)
— Studien in parenchymatous nepritis. (*J. of Biol. Chem.*, LIX, 1924.)
- CLOWES. — *J. of Phy. Che.*, XX, 1916.
- COHN. — The physical chemistry of the proteins. (*Physiol. Review*, V, p. 281, 1925.)
- CUVELIER et PATOIS. — Régénération des alburines du sérum après la saignée chez le chien. (*C. R. Soc. de Biol.*, CXI, n° 29, 1932, p. 16.)
- CODOUNIS A. — Sur la protidémie du chien normal (*Soc. de Pathol. comparée*, séance du 10 nov. 1931.)
- DARROW, HOPPER et CARY Cath. M. — Plasmapheresis edema. (*J. Ch. Suwis legat.*, II, 683, 1932.)
- DIETER W. — Ueber der Zusammenhang zwischen osmotischen Druck, Blutdruck insbesondere Capillardruck und Augendruck nach neue experimentellen und klinischen Untersuchungen. (*Arch. für Augenh...*, XCXI, p. 179, 1925.)
- DOGNON A. — Précis de physico-chimie biologique et médicale. (Paris, 1929.)
- DONNAN. — Theorie der Membrangleichgewichte und Membranpotentiale bei Vorhandensein von nichdialysierenden Elektrolyten. (*Zeitsch für Elektroch*, XVII, p. 572, 1911.)
- DOUMER Ed. — Etude sur l'action dénivelante urinaire des sels biliaires. Action du chlorure de sodium.
- DUCLAUX. — Les colloïdes. (Paris, 1922.)
- DUFOURT et MOREAU. — Les albuminés et le quotient albumineux chez les tuberculeux pulmonaires. (*Presse Méd.*, L, 21 juin 1930, p. 84.)
- EMBDEN et ADLER. — Ueber die physiologische Bedeutung des Wechsels der Permeabilitäts Zustände. (*Zeitsch. f. physiol chem.*, CXVIII, p. 1, 1922.)

- EPPINGER. — Zur pathologie und therapie des menschlichen (Edems. (Springer, Berlin, 1917.)
- EPSTEIN. — Further observations on the nature and treatment of chronic nephrosis. (*Amer Journ. Med. Soc.*, CLXIII, p. 167, 1922.)
- Concerning the causation of edema in chronic parenchymatous nepritis. Method for its allviation. (*Ibid.*, CLIV, p. 638, 1917.)
- Von FARKAS. — Studien über den kolloïosmotischen Druck des Serums. (*Zeitsch für die ges. Exp. Med.*, LIII, p. 666, 1927.)
- FIELD et DRINKER. — Conditions governing the removal of proteins deposited in the subcutaneous tissues of the dog. (*Am. J. of Physiol.*, 1931, XCVII-XCVIII, p. 66-69 et *J. of exp. Med.*, 1931, L. III, p. 641.
- FIESSINGER N. — Contribution à l'étude de la dégénérescence hépatique au cours de certaines intoxications brutales chez les batraciens. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 6 mars, 13 mars, 27 mars 1909.)
- Physiopathologie des syndromes endocriniens. (Masson, 1933.)
- FIESSINGER N. et DIACONESCU M. — Les hémorragies hépatiques sont-elles d'origine sanguine ou capillaire? (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, XLIX, n° 2, 16 janvier 1925.)
- FIESSINGER N. et GAJDOS A. — A propos des retentissements hépatiques des autolyses spléniques. La réticulose hépatique d'origine splénique. (*Ann. d'Anato-patho*, X, n° 2, février 1933.)
- FIESSINGER N. et GOTHIE S. — Anémie plasmatique. (*Le Sang*, janvier 1934.)
- FIESSINGER N., MICHAUX L. et HERBAIN M. — Troubles nerveux de la grande insuffisance hépatique. Essai clinique et pathogénique. Méningite toxique et polypeptidique. (*Rev. de Méd.*, X, déc. 1930.)
- FIESSINGER N., HERBAIN M. et OLIVIER H. R. — Diagnostics de laboratoire. (Paris, 1929.)
- FIESSINGER N., SANDOR et OLIVIER H.-R. — Le test de transudation. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 22 juillet 1926.)

- FIESSINGER N., THIÉBAUT F. et WALTER H. — L'épreuve au galactose chez le sujet normal. (*Ibid.*, 15 mai 1932.)
- FIESSINGER N. et WALTER H. — Exploration fonctionnelle du foie et insuffisance hépatique. (Paris, Masson, 1925.)
- FILENSKI. — Augmentation du taux des globulines dans le sérum comme résultat de l'insuffisance hépatique. (*Pr. Méd.*, 18 mai 1922, p. 236.)
- FISHBERG Ella. — The relations of the serum proteine and lipidos to the osmotic pressure. (*J. of Biol. Chem.*, LXXXI, n° 51, janvier 1929.)
- FISCHER A. — Transformation of serum albumine into serumglobuline. (*Science*, LXXV, p. 443, 1932; et *Chem. Abst.*, XXVI, p. 2204.)
- Transformation de la sérum albumine en sérum globuline. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, VIII, n° 35, p. 882.)
- Ueber die chemische Grundlagen und die klinische Bedeutung die Eiweissdifferenzierung in Blutserum. (*Kl. Woch.*, L. 1922, p. 2328.)
- Untersuchungen über chemische Konstitution der serum-eiweisskörper. (*Bioch. Zeitsch.*, 1931, CCXL, p. 364.)
- FONTÈS. — Hydrophilie de l'axonge cholestérinée. (*Thèse de doctorat*, Montpellier, 1919.)
- FUJIMAKI et HILDEBRANDT. — Ueber den Einfluss von Thyroxin auf Diurese. (*Arch. f. path. und pharm.*, CII, p. 226, 1924.)
- GILBERT et HERSCHER. — Des naevis arteriels et capillaires dans les maladies du foie et des voies biliaires. (*C. R. Soc. de Biol.*, 31 janvier 1913, p. 167.)
- GIRARD P. — L'Osmose électrique. (*J. de Chimie-Physique*, XVII, p. 383, 1919.)
- GIRARD R. — Recherches sur les variations du rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{sérine}}$ du sérum sanguin au cours de quelques états pathologiques. (*Thèse Paris*, 1924.)
- GOVAERTS P. — Influence du rapport albumine-globuline sur la pression osmotique du sérum. (*C. R. Soc. de Biol.*, XCIII, p. 441, 1925.)
- Influence de la teneur du sérum sanguin en albumine et en globuline sur la pression osmotique des protéines et sur la formation des œdèmes. (*Bull. Ac. Roy. Méd. Belg.*, 1927.)

- Etude de l'anémie post-hémorragique chez les blessés. (*Trav. Amb. Océan*, I, fasc. 2, 1917, Paris.)
 - Congrès d'hydrologie d'Evian, 1933.
 - Physiopathologie des œdèmes. (*XIX^e Congrès de Médecine Française*, Paris, 1927.)
- GUILLAUMIN, WAHL R. et Mlle LAURENCIN. — Sur le dosage des albumines sériques, comparaison de quelques résultats, obtenus par azotométrie, par pesée et réfractométrie. (*Bull. Soc. de Ch. Biol.*, XI, mars 1929, p. 387.)
- HAUSKNECHT R. — Recherches sur l'antagonisme entre les sels de Na et de K dans les phénomènes d'hydratation. (*C. R. de Soc. de Biol.*, Strasbourg, 7 avril 1922, p. 878.)
- HAMMARSTEN. — Ueber die Anwendbarkeit des Mg SO⁴ zur Trennung und quantitativen Bestimmung von Serum albumine und Serumglobuline. (*Zeitsch. f. Phys. Chem.*, VIII, 1883-84, p. 476.)
- HANOT V. et GILBERT A. — De la cirrhose alcoolique hypertrophique. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, VIII, 3^e série, 1890, p. 492.)
- HENDERSON. — Le sang système physicochimique. (Traduit par Van Caulaert et A. Roche.)
- HERZFELD E. et KLINGER R. — Studien zur Chemie der Eiweisskörper :
1° Die Eiweissfraktionen des Blutplasmas (*Bioch. Zeitsch.*, LXXXIII, p. 228, 1917).
2° Ueber den Artspezifischen Bau der Eiweisskörper. (*Ibid.*, I. C., p. 204, 1919.)
- HOWE P. — The function of the plasma proteins. (*Physiol. Review*, V, oct. 1925.)
- The determination of proteins in blood. A micromethod. (*J. Biolchem.*, IL, p. 209, 1924.)
 - The Use of Sodium sulfate as globulin precipitant in the determination of proteins in blood. (*Ibid.*, IL, p. 93, 1924.)
- HURWITZ S. H. et WHIPPLE G. H. — Studies of blood proteins. The A/G ratio in experimental infection and intoxication. (*J. of Exp. Med.*, XXV, p. 291, 1917.)
- KALVIN et GOLDBERG. — Plasmaproteins and Edema. (*J. of dis of child.*, XLII, p. 314, 1931.)

- KERR W. J., HURWITZ S. H. et WHIPPLE G. H. — Régénération of blood serum proteins. Influence of diet upon curve of protein regeneration following plasma depletion. (*Am. Journ. Physiol.*, 1918-1919, XLVII, 356, 370, 379.)
- KROGH A. — The anatomy and physiol of capillaries. (*Yale univ. press.*, Newhaven, 1922.)
- KROGH et HARROP. — Quelques remarques sur les stases et les œdèmes. (*C. R. Soc. de Biol.*, LXXXIV, p. 325, 1921.)
- LABBE M. et VIOLE P. L. — Action hydratante du plasma et des sérosités de sujets œdématiés. (*C. R. Soc. Biol.*, XCII, p. 425 et p. 1359, 1925.)
- Les œdèmes. (*Ann. de Méd.*, XVIII, n° 1, juillet 1925, p. 22.)
- LAUDAT. — Etude analytique des lipoïdes et des matières grasses du sérum sanguin, appliquée à la physiologie et à la pathologie. (*Thèse de doct. Pharm.*, Paris, 1923.)
- LEITER L. — The surface tension of the blood serum in nephritis. (*J. clin. invest.*, III, déc. 1926.)
- Experimental nephrotic Edema. (*Arch. of int. med.*, XLVIII, p. 1, 1931) et *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, XXVI, 1928, p. 173; XXVII, 1930, p. 1002.)
- LEMIERRE et LEVESQUE J. — Les grands œdèmes au cours de la cirrhose de Laënnec. Leur relation avec l'ascite, leur pathogénie et leur traitement. (*Presse Médicale*, XCV, 29 novembre 1922.)
- LEVESQUE J. — Recherches cliniques et physiopathologiques sur les ascites. (*Thèse Paris*, 1923.)
- LÆB J. — La théorie des phénomènes colloïdaux. (Traduit de l'anglais par H. Mouton, Paris, 1925.)
- Les Colloïdes, id.
- LÆB L. — Edema medecine monographie, t. II, 1923.
- LÆB R. F., ACHLEY D. W. A., DIKINSON R. W., BENEDICT E. et DRISCOU M. — The mechanism of nephrotic edema. (*J. of. clin. investig.*, XI, p. 621, 1932.)
- LÆPER M. — Protéocrasie du corps thyroïde (*Prog. Med.*, XLVI, 3 nov. 1930; *Acta Medica Latina*, fasc. XX, 4^e année, avril 1931; *Bull. et Mem. S. Med. Hop. P.*, II, 18 oct. 1929, p. 1206.)

- LÆPER M., LEMAIRE A., LESURE A. et TONNET J. — Influence de la thyroïdectomie et de la thyroxinisation sur l'équilibre du sérum. (*C. R. de Soc. Biol.*, CI, 6 juillet 1929.)
- LÆPER M., TONNET J. et Mlle LEBERT. — L'augmentation relative de la Serine dans l'hyperthyroïdie. (*Ibid.*, CI, 8 juin 1929, p. 424 et *Prog. Méd.*, n° 26, 29 juin 1929.)
- LÆPER M., SOULIÉ P. et TONNET J. — L'action du traitement thyroïdien sur l'équilibre protéique du sang des hypothyroïdiens. (*Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris*, XXXII, 18 décembre 1933, séance du 8 décembre 1933, p. 1509.)
- LÆPER M., RAVIER J., DE SEZE et Mlle LEBERT. — La globulinémie à la période critique de la pneumonie.
- MACHEBŒUF. — Recherches sur les lipides, stérols et protéides du sérum et du plasma sanguin. (*Thèse de Fac. des Sciences*, Paris, 1928.)
- MACHEBŒUF, WAHL et SANDOR. — Recherches biologiques sur la néphrose lipidique. (*Bull. Soc. Ch. Biol.*, XIII, mai 1931, n° 5.)
- MC. CLURE W. B. et ALDRICH C. A. — Time required for disappearance of intradermally injected salt solution. (*J. Amer. Med. Assoc.*, LXXXI, p. 293, 1923.)
— The intradermal salt solution test. (*Ibid.*, LXXXII, p. 1425, 1924.)
- MAYER et SCHAEFFER. — Recherches sur les constantes cellulaires. (*J. Physiol. et Path. gén.*, XIX, p. 1 et 23, 1914.)
- MAGNUS-LÉVY. — Chlorures et carbonates alcalins dans les œdèmes. (*Deut. Med. Woch.*, 1920.)
- MAURIAC et AUBEL. — Reproduction expérimentale de la néphrite hydropigène. (*C. R. Soc. Biol. de Bordeaux*, 6 juillet 1926, p. 593.)
- MAY É. et TCHELIN S. — Ascite foudroyante au cours d'une cirrhose latente. Considérations pathogéniques. (*B. et M. Soc. Med. des Hôp. P.*, XXVIII, 1930, p. 1499.)
- MERKLEN, WOLF et Mlle SCHNEIDER. — Recherches sur le temps de résorption de la boule d'œdème. (*Ibid.*, X, p. 1297, 1926.)

MESTREZAT, GIRARD et MORAX. — *C. R. Soc. Biol.*, LXXXV, LXXXVI, p. 69; LXXXVII, p. 44.

METZGER H. — Recherches sur la constitution des potides du sérum à l'état normal et pathologique. (Thèse Strasbourg, 1932.)

— Teneur en tyrosine, tryptophane et cystine de la sérine et de la globuline, du sérum humain dans quelques états pathologiques. (*C. R. Soc. Biol.*, Strasbourg, CXI, p. 54.)

— Interprétations des variations de quelques acides aminés des protides sériques dans quelques cas pathologiques. (*Ibid.*, CXI, p. 56.)

MOLITOR et PICK. — Die Bedeutung der Leber für die diurese. (*Arch. exp. Path. und Pharm.* CXVII, p. 317, 1923.)

MUDD S. et E. — Cit. dans A. DOGNON.

NAGEOTTE. — Cit. dans PARAT.

OLIVIER H.-R. et SLIOSBERG A. — Sur la signification des troubles protéiniques du plasma au cours de la tuberculose pulmonaire. (*Revue de la Tub.*, XII, n° 8, oct. 1931.)

OSTERHOUT. — *Science*, février 1915.

PARAT. — Thèse doctorat ès sciences. Paris, 1928.

PROCTER et WILSON. — *Journ. of. chem. Soc.* (CIX, 1916, p. 315.)

RECKNAGEL. — Über die Beziehung der Eiweisskörper des menschlichen Blutsérums zu dessen Farbe unter besonderes Berücksichtigung venous stasis. *Zeitsch f. die Ges. exp. Med.*, LXIX, 1930, p. 439-452.)

REISS. — Die Brechnungskoeffizient des Blutserums als Indikator für den Eiweissgehalt. (*Inaug. dissert. Strasbourg*, 1902.)

RIMINGTON. — Isolement d'un dérivé inconnu hydrocarboné des protéines du sérum. (*Biochem. Journ.*, XXIII, p. 430-440, 1919.)

RICHEL, BRODIN et SAINT-GIRON. — Cit. dans P. ANDRÉ.

ROBERTSON. — Concerning the relative magnitude of the parts played by the proteins and bei the bicarbonates in the maintenance of the neutrality of the blood. (*J. Biol. chem.*, VII, p. 351, 1910.)

- ROBIN A. — Anémie plasmatique. (*Bull. Ac. Méd.*, 16 déc. 1902.)
- RUSZNYAK S. — Untersuchungen über die Entstehung des ödeme bei Nierenkranken. (*Zeitsch f. die Ges. exp. Med.*, XLI, p. 532, 1924.)
- ROBERTSON. — The permeability of polarized membranes in relation to the perméability of the nucléus and the proportion of the various animoacids which are contained in proteins.. (*Austral. J. of. Exp. Biol. and Med. Science III*, p. 105-114, 1926.)
- SCHADE H., CLAUSEN F., HABLER et collaborateurs. — *Zeitsch. für exp. Med.*, IL, p. 334, 1926.)
- SCHADE H. et CLAUSEN F. — Die onkotische Druck des Blut plasmas und die Entstehung des renal bedingten ödema. (*Zeitsch f. Kl. Med.*, C., p. 363, 1924.)
- SCHADE H. et MENSCHEL. — *Zeits ch. f. Kl. Med.*, XCVI, p. 276, 1923.
- SCOTT. — Factor influencing the interchanger fluids between blood and tissue spaces. (*Am. J. of. Physiol.*, IV, p. 298, 1917.)
- SHELBURN, S. A. et EGLOFF W.-C. — Experimental Edema. (*Arch. of exp. Med.*, XLVIII, n° 1, juillet 1931.)
- VAN SLYKE. — *J. Biol. Chemistry*, XLVIII, 1921, p. 153.
- SMITH F. et Mc DONALD DICK. — The influence of the plasma colloïds on the gradient of capillary permeability. (*J. of exp. Med.*, LVI, p. 371, 1932.)
- SMITH F., BELT et WHIPPLE. — Rapid blood plasma depletion and the curve of régénération. (*Am J. of Pysiol.*, LII, p. 54-71, 1920.)
- SØERENSEN. — Méthode d'isolement des protides sériques. (*C. R. Lab. Carlsb.*, 1930, XVIII, p. 1.)
- The constitution of soluble proteins. (*Ibid.*, 1930, XVIII, p. 124.)
- Studies on proteins. (*Ibid.*, 1917, XII, p. 372.)
- SPAETH. — *Science*, mai 1916.
- STARLING. — On the absorbsion of fluids from the connective tissue space. (*J. of. Phys.*, 1896, XIX, p. 312.)

- STARLINGER et WINANDS E. — Ueber das verteilungs verhältnis der zirkulierenden Eiweisskörper und verlaufe krankhafter Zustände. (*Zeits f. d. ges. Exp. Med.*, LX, p. 138-208, 1928.)
- THIEBAUT F. — Exploration de la fonction secréto-excrétoire du foie au cours des ictères. (*Thèse Paris*, 1931, Masson.)
- VILLARET, BENARD, BIANCANI. — Contribution à l'étude de l'œdème d'origine hépatique. (*Presse Méd.*, 31 oct. 1925.)
- VLÈS et DE COULOMB. — Revue des notions actuelles sur un problème de physico-chimie pathologique. (*Arch. de Phys. biol.*, n° 5, mai 1929.)
- Sur les propriétés physico-chimiques de certains constituants du sérum. (*C. R. Ac. des Sc.*, CLXXXI, p. 1189, 1925.)
- WALLICH R. — Contribution à l'étude des rétentions acquises de l'organisme. (*Paris, Jouve*, 1930.)
- L'Œdème hépatique. (*Pratique médicale française*, octobre 1930, p. 485.)
- WAHL R. — Le problème de la néphrose lipoïdique. (*Thèse, Paris*, 1929.)
- WEBER. — Untersuchungen über die permeabilität der Gefasswand. (*Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, LXV, p. 339, 1911).
- WIDAL F. — Les régimes déchlorurés. Chlorurémies et azotémies. (*Rapp. au XIII^e Congrès français de Méd.*, Liège, 1905.)
- WIDAL F. et JAVAL A. — La cure de déchloruration. (*Bull. et Mém. de Soc. Méd. des Hôp. P.*, 1903, p. 733, et *Paris Baillière*, 1906.)
- WIDAL F. LEMIERRE et WEIL A. — Recherches sur les œdèmes provoqués par le bicarbonate de soude. Rôle du NaCl. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp.*, 1912, p. 641.)
- WIENER. — Oxydations en biologie d'après Hopkins (*Paris*, fasc. VI, p. 1-54.)
- WIENER. — Sur le potentiel d'oxydation cellulaire et les phénomènes d'oxydo-réduction. (*C. R. Soc. Biol.*, XCIII, p. 1478, 1925.)
- WIENER-WIENER. — *Arch. of Int. Méd.*, 1930, p. 236.

WHIPPLE, SMITH et BELT. — Shock as a manifestation of tissues injury following plasma depletion, the stabilising value of plasma protein. (*Am. J. of Physiol.*, LII, 1920, p. 72 à 100.

WHITE. — *Ibid.*, LXVIII, 1924, p. 523.

WILSON H.E. — Studies on the physiology of protein retention. (*J. of Physiol.* (Londres), 1931, p. 327.)

Table des Matières

INTRODUCTION	7
I. HISTORIQUE	9
Théories osmotiques	10
Théories onkotiques	11
Théories accordant un rôle à la membrane vasculaire	14
II. TECHNIQUES	16
Dosages des protides	16
<i>Dosage pondéral</i>	16
<i>Dosage réfractométrique</i>	17
Dosage des lipides totaux	19
Dosage du cholestérol	20
III. CONSTITUANTS PROTIDIQUES DU SANG CIRCULANT ..	22
Définition des protides	22
Constitution élémentaire	24
Point isoélectrique	27
Complexes protidiques	29
Origine des protides	30
Phénomènes physicochimiques qui intéressent ces protides	36
IV. OBSERVATIONS CLINIQUES	41
Teneur normale	41
Examen fonctionnel du foie	44
Malades présentant un déséquilibre protidique ..	46
Malades présentant une protidémie en apparence normale	67
Etude générale	74
Rapport de la protidémie avec l'état fonctionnel du foie	74
Pression onkotique et œdème	78
Evolution d'une cirrhose suivie pendant un an ..	80

V. ETUDE EXPÉRIMENTALE	90
Protidémie normale chez le chien	90
Intoxications	90
Plasmaphérèses	92
<i>Observations</i>	
<i>Etude générale</i>	
Cachexies expérimentales	109
VI. ETUDE BIOLOGIQUE GÉNÉRALE	112
Mécanisme de la cachexie tissulaire	114
Méiopragie capillaire	118
Hydrophilie des tissus	119
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	123

Imprimerie LABOR
8, Bd de Vaugirard
= PARIS XV° =
